FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 1963 N° 12

THESE

PRESENTEE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PAR

HARTLEYB HUGUES

né à Strasbourg (Bas-Rhin)
le 26. 3. 1931

MALADIE DE GUNTHER OU PORPHYRIE CONGENITALE

- A propos d'un cas -

Président: Mr. R. SACREZ, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552712_0025

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 1963 N°12

THESE

PRESENTEE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PAR

HARTLEYB HUGUES

né à Strasbourg (Bas-Rhin)
le 26. 3. 1931

MALADIE DE GUNTHER OU PORPHYRIE CONGENITALE

- A propos d'un cas -

Président: Mr. R. SACREZ, Professeur

R.UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Printed in West-Germany
1963

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

	MM.
Doyen	FONTAINE
Doyen honoraire	CALLOT
Assesseur	CALLOT

- PROFESSEURS TITULAIRES -

Anatomie	MEYER
Anatomie Pathologique	FRUHLING
Biologie Médicale	KLEIN
Chimie Biologique	MANDEL
Embryologie	CLAVERT
Histologie	ARON M.
Histologie	ARON Cl.
Hématologie	WAITZ
Hygiène et Bactériologie	TULASNE
Médecine Légale et Médecine Sociale	CHAUMONT
Parasitologie et Médecine tropicale	CALLOT
Pharmacologie et Médecine expérimentale	SCHMID
Physiologie	KAYSER
Physiologie Appliquée	METZ
Physique Biologique	CHEVALLIER
Clinique Chirurgicale A	FONTAINE
Clinique Chirurgicale B	WEISS
Clinique Médicale A	WARTER
Clinique Médicale B	STAHL
Clinique Dermatologique	WORINGER
Clinique Infantile	SACREZ
Clinique Neurologique	THIEBAUT
Clinique Neurologique	ROHMER Fr.
Clinique Gynécologique et d'Accouchement	BURGER
Clinique Ophtalmologique	NORDMANN
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	GREINER
Chaire de Clin. et de Prophylaxie de la Tuber.	OUDET
Clinique Psychiatrique	KAMMERER
Pathologie Chirurgicale	JUNG
Chaire Thérapeutique	METZGER
Chaire d'Electro-Radiologie	GROS
Pathologie Générale et Expérimentale	STEPHAN
Stomatologie	VEDRINE
Hydrologie	...

- PROFESSEURS SANS CHAIRE -

Physiologie	MARX
Anatomie	WINCKLER
Anatomie Pathologique	LE GAL
Hygiène et Bactériologie	MINCK

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

	MM.
Doyen	PONTAIRE
Doyen honoraire	CALLOT
Assesseur	CALLOT

- PROFESSEURS TITULAIRES -

Anatomie	MEYER
Anatomie Pathologique	FRUHLING
Biologie Médicale	KLEIN
Chimie Biologique	MANDEL
Embryologie	CLAVERT
Histologie	ARON M.
Hygiène	ARON CL.
Immunologie	WALTZ
Hygiène et Bactériologie	TRILLMICH
Médecine Légale et Médecine Sociale	CHAUMONT
Parasitologie et Médecine Tropicale	CALLOT
Pharmacologie et Médecine expérimentale	SCHMID
Physiologie	KAYSER
Physiologie Appliquée	METZ
Physique Biologique	CHEVALLIER
Clinique Chirurgicale A	PONTAINE
Clinique Chirurgicale B	WEISS
Clinique Médicale A	WALTER
Clinique Médicale B	STALTZ
Clinique Dermatologique	WOERLEN
Clinique Infantile	SACLEZ
Clinique Neurologique	THIERAULT
Clinique Neurologique	RONNER FR.
Clinique Ophtalmologique et d'Accouchement	BURGER
Clinique Ophtalmologique	NORDMANN
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	GREINER
Chaire de Clin. et de Prophylaxie de la Tuber.	OUDET
Clinique Psychiatrique	KAMMERER
Radiologie Clinique	JUNG
Chaire Thérapeutique	METZGER
Chaire d'Electro-Radiologie	GROS
Médecine Générale et Expérimentale	STEPHAN
Stomatologie	VEDRINE
Hydrologie	...

- PROFESSEURS SANS CHAIRE -

Physiologie	MARX
Anatomie	WINCKLER
Anatomie Pathologique	LE GAL
Hygiène et Bactériologie	MUNCK

- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES -

MM. BATZENSCHLAGER
CHAMBON
CHAMBRON
KARLI
KIRN
KORITKE
LAVILLAUREIX
MARESCAUX
MAYER G.
SCHNEIDER
VERMEIL
WEILL J. D.

- AGREGES -

MM. BEYER
BOCKEL
BOLLACK
BRONNER
BURGHARD
CHAUMONT
DORFNER
GANDAR
HOLLENDER
ISRAEL
JAHN
JUIF
KIENY
KIM
KLOTZ
LEFEBVRE
LEVY J. M.
MANTZ
MARCOUX
MULLER J. N.
MULLER P.
PRUNIERAS
SCHWARTS
WEILL J. P.
WI TZ

- AGREGES LIBRES -

MM. BUCK, FORSTER, KUHLMANN D., KUNTZMANN, VOEGTLIN

- DIRECTEUR DE L'INSTITUIDENTAIRE -

M. VEDRINE

- CHARGES D'UN COURS d'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE -

MM. MEHL J., METZGER O. MUGLER A., SINGER, STULZ, FRANK, Mle. GEX, MARCOUX, MATHIS, Mme. MAYER, MOISE, LAVILLAUREIX, KLOTZ G.

- PROFESSEURS HONORAIRES -

M. BOUIN (Membre de l'Institut)

MM. AMBARD
BARRE
BELLOCQ
BENOIT
HANNS
KELLER
REDSLOB
ROHMER
ROEDERER
VAUCHER
VINTEMBERGER

La Faculte a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

- SERMENT D'HIPPOCRATE -

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais de salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A MON PERE, A MA MERE,

Qu'ils trouvent ici le modeste témoignage de
mon amour filial et de ma profonde reconnaissance.

A MA FEMME, A MON FILS,

Ce travail leur est dédié avec toute
ma tendresse.

A MA FAMILLE ET A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MES AMIS DE L'INTERNAT DE COLMAR

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. SACREZ
Directeur de la Clinique Infantile de Strasbourg

Nous avons le grand honneur de faire partie de ses élèves.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre grande admiration pour la formation qu'il nous donne et accepter notre profonde reconnaissance d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de présider à cette thèse.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Nous les remercions de l'intérêt qu'ils ont bien voulu nous porter en nous faisant l'honneur de nous juger.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CH. LAUSECKER

Médecin-Chef de la Clinique Infantile
du Centre Hospitalier L. Pasteur à Colmar

Interne dans son Service, nous n'oublierons pas son enseignement vivant, humain ; son dynamisme et l'ambiance cordiale qu'il sait créer autour de ses collaborateurs.

P L A N

PREAMBULE 1

HISTORIQUE 3

CLASSIFICATION DES DIFFERENTES FORMES DE PORPHYRIE 5

BIOCHIMIE DES PORPHYRINES 9

a) Biosynthèse de l'hémoglobine p. 1o

b) Biosynthèse des porphyrines p. 13

- rôle de l'acide acétique et du glycocolle
- biosynthèse du noyau pyrrolique primitif
- transformation de l'uroporphyrine
- lieux de formation

c) Taux physiologiques des porphyrines p. 23

TRAITEMENT DES PORPHYRIES EXPERIMENTALES ET HUMAINES PAR L'A. M. P. (ac. adénosine-5-monophosphorique) 24

LA MALADIE DE GÜNTHER 29

a) Généralités - Hérédité p. 3o

b) Etude Clinique p. 32

- syndrome cutané
- érythrodontie
- hypertrichose
- pigmentation cutanée
- lésions oculaires
- signes abdominaux et neurologiques
- le foie dans la maladie de Günther
- sang et moelle osseuse
- accumulation et hypersécretion des porphyrines

c) Evolution p. 43

d) Anatomie Pathologique p. 44

e) Maladie de Günther en Pathologie comparée p. 46

f) Traitement et Prophylaxie p. 47

OBSERVATION PERSONNELLE 49

CONCLUSION 67

DOCUMENTS ICONOGRAPHIQUES 70

BIBLIOGRAPHIE 79

PREAMBULE

Nos connaissances, sur les porphyries et les porphyrinuries ont fait, au cours des dix dernières années, des progrès sensibles, tant dans le domaine clinique, que physiologique et physiopathologique. En même temps, l'intérêt médical, qui s'attache aux porphyries, s'est rapidement accru : alors que, dans la période précédant les années 1939, on ne retrouve, dans la littérature française, que de très rares publications de porphyries idiopathiques, les cas actuellement décrits dépassent les deux cents. Un nouveau regain d'intérêt vient d'essais thérapeutiques récents, qui semblent couronnés de succès.

La porphyrie, est une maladie autonome et rare, dysmétabolique, dont on décrit plusieurs types différents. Le trouble profond réside dans le métabolisme des porphyrines avec apparition, dans les urines, d'uroporphyrines, pigment qui ne s'observe qu'à des doses infinitésimales à l'état normal. Il faut distinguer cette affection des porphyries secondaires, caractérisées par des troubles du métabolisme des porphyrines, survenant au cours d'un grand nombre d'états pathologiques, en particulier certaines intoxications. Ces troubles consistent en un excès de coproporphyrines, existant physiologiquement dans les urines, à l'état de traces.

Nous avons pu étudier un cas de porphyrie congénitale chez une fillette de 7 ans. Caractérisée par la survenue, dès la première enfance, d'une éruption bulleuse de photosensibilisation, d'érythrodontie, d'excrétion urinaire massive d'uroporphyrines - qu'on retrouve également dans les éléments cellulaires rouges de la moelle osseuse - la forme congénitale des porphyries, encore appelée maladie de GÜNTHER, est une affection rarissime, de loin la plus rare de toutes les porphyries. Selon la dernière statistique de SCHMID, le nombre des cas étudiés, dans la littérature mondiale, ne dépasse pas la cinquantaine.

D'après J. CANIVET & CONSIDERE, on ne connait qu'une dizaine de malades, en évolution à l'heure actuelle, dont trois cas en France, suivis par ces auteurs.

En dehors de la rareté de la maladie, justifiant déjà l'intérêt que nous lui avons porté, il s'agit, chez notre malade, de la première observation de maladie de GÜNTHER, traitée et favorablement influencée par l'A. M. P. (acide adénosine-5-monophosphorique).

A l'occasion de ce cas, nous nous proposons, après un rappel historique, nosologique et biochimique de l'ensemble des porphyries idiopathiques, d'étudier la maladie de GÜNTHER chez l'enfant, avec son tableau clinique et biologique, en l'illustrant de la description et des documents photographiques de notre cas personnel. Puis, nous étudierons l'évolution, tant clinique que biologique, sous l'effet du traitement entrepris après avoir démontré dans quelle mesure la thérapeutique entreprise avait pu se montrer efficace.

Nous voudrions cependant remercier, au préalable, le Dr. GAJDOS, qui a bien voulu procéder aux dosages biologiques, chez notre petite malade, et nous guider par ses conseils avisés, tant dans l'étude de notre malade, que dans le traitement appliqué.

HISTORIQUE

La découverte des porphyries est relativement récente. Elle remonte, en effet, à la fin du 19° siècle, lorsqu'en 1867, TUDICHUM obtient le premier représentant des porphyrines par l'action, sur le sang, d'un acide fort.

Quatre années plus tard, HOPE SEYLER, donnera à ce composé, le nom d'hémato-porphyrine.

En 1892, GARROD, isole l'urospectrine, notre coproporphyrine actuelle.

Les premières observations cliniques, datent de 1890, lorsque RANDING & PARDINGTON publièrent "deux cas d'hématoporphyrines dans les urines", puis, en 1906, où LINSER note une hémato-porphyrinurie importante dans plusieurs cas d'hydroa aestival.

Mais l'ère des porphyries ne s'ouvre vraiment qu'avec GÜNTHER qui, en 1912, relate le cas desormais célèbre de M. PETRY (malade de 18 ans, que cet auteur suivra pendant de longues années), qui permet d'isoler la porphyrie comme une entité clinique morbide. Cet auteur établit des liens pathogéniques entre les vésicules cutanées, l'élimination massi-

ve de porphyrines et la photosensibilisation. Son nom, reste attaché à la forme congénitale de la maladie.

En 1912 également, PARKER & ESTES, rapportent les premières observations de la forme abdominale.

En 1914, GÜNTHER, donnera la première classification des faits cliniques disparates, y faisant entrer la forme chronique, décrite sous le nom de porphyrie cutanée tardive.

Parallèlement à ces études, H. FISCHER et ses élèves, dans des recherches échelonnées de 1915 à 1945, s'attachent à l'étude biochimique des porphyrines, mettent en évidence toute une série de ces composés, en déterminant leur formule, réalisent leur synthèse, enfin montrent leur extrême diffusion dans le règne, tant animal, que végétal. Leurs travaux ont le grand mérite de donner une base biologique solide à l'analyse clinique. Grâce à leurs travaux, un nouveau chapitre de la chimie biologique est créé.

En 1937, WALDENSTROEM, dans sa thèse inaugurale, réunit l'analyse d'une centaine de cas personnels. Il isole l'uroporphyrine de type III dans les urines de sujets atteints de porphyrie, dite aiguë.

Au cours des dix dernières années, le perfectionnement des techniques de recherche, en particulier l'emploi de la chromatographie sur colonnes et sur papier, vont permettre, à l'Ecole de RIMINGTON, de réaliser des dosages porphyriques remarquables de sensibilité et de précision.

En France, pendant longtemps, la porphyrie n'a été que rarement décrite. La première observation date de 1928, par COURCOUX & L'HERMITE. Depuis 1945, des études plus nombreuses lui sont consacrées. Nous ne citerons que ceux de HERNANDO ; GAJDOS ; BENARD , GAJDOS et TISSIER ; GARCIN et LAPRESLE ; RAMBERT & CANIVET ; WEILL-BOUSSON.

CLASSIFICATION

Les observations cliniques de porphyries, présentent des variations de symptomatologie et d'évolution d'un polymorphisme tel, que très rapidement des essais de classification sont apparus nécessaires.

L'accord est complet, en ce qui concerne la distinction entre les porphyries secondaires (p. ex. à des intoxications) et les porphyries idiopathiques, le fait dominant, pour ces dernières, étant le trouble du métabolisme des pigments pyrroliques.

Par contre, l'interprêtation et la classification des différentes formes, de ces mêmes porphyries idiopathiques, ont donné lieu à de nombreuses discussions.

Dès 1922, GÜNTHER, proposait la classification suivante :

1/ La porphyrie congénitale (appelée plus tard maladie de GÜNTHER)
2/ La porphyrie aiguë cryptogénétique
3/ La porphyrie chronique
4/ La porphyrie toxique

MICHELIN & DOMINICI, en 1930, ramenaient le nombre des porphyries décrites par GÜNTHER, à deux types :

I/ Porphyrie idiopathique, comprenant :

a) la porphyrie abdominale
b) la porphyrie nerveuse
c) la porphyrie cutanée

2/ Porphyrie toxique

HIJMANNS VAN DEN BERG, adopte un point de vu identique en distinguant les porphyries de cause connue, des porphyries de cause inconnue.

WALDENSTROEM, en 1937, propose une classification unique, qui a le mérite, dans l'étude d'une affection aussi polymorphe, de permettre une orientation clinique rapide.

Il distingue, les porphyrinuries secondaires et les porphyries idiopathiques.

A/ Les porphyrinuries secondaires :

qui sont toujours des coproporphyrinuries, avec augmentation du taux des porphyrines présentes à l'état normal, ce qui les oppose, de façon certaine, aux porphyries idiopathiques, où il y a apparition de porphyrines, absentes à l'état normal.

L'étiologie des porphyrinuries secondaires, est des plus variée, la principale étant l'intoxication par le plomb. Signalons l'intérêt du dosage de la coproporphyrinurie dans le dépistage précoce du saturnisme professionnel, où elle précède de loin les autres manifestations (XI° Congrès de Médecine du Travail, Naples 1954).
Viennent ensuite d'autres toxiques : les hypnotiques, les sédatifs (sulfonal, véronal, gardénal), enfin, certains sulfamides.

On retrouve également un excès de coproporphyrines dans diverses affections médicales : hépatites, cirrhoses, anémies secondaires hémolytiques, infarctus du myocarde, certaines affections pulmonaires (silicose, bronchite chronique), de nombreuses maladies infectieuses et états fébriles, certaines avitaminoses (pellagre, sprue), certaines affections cutanées.

B/ Les porphyries idiopathiques :

I/ La porphyrie congénitale ou maladie de GÜNTHER

Elle représente la forme la plus rare, apparaissant dès la première enfance, avec son signe clinique majeur, la photosensibilisation cutanée. Elle se caractérise biologiquement, par la présence prédominante, dans les urines, d'uroporphyrine de type I.

2/ La porphyrie aiguë, comprenant :

- une forme abdominale
- une forme nerveuse
- une forme combinée des deux précédentes
- une forme latente

Il s'agit d'une affection de l'âge adulte, évoluant par poussées, d'où son nom de porphyrie aiguë intermittente et caractérisée biologiquement par la présence, dans les urines, d'uroporphyrine de type III.

3/ La porphyrie cutanée tardive :

- soit forme cutanée pure de l'adulte
- soit forme mixte, avec association de phénomènes de photosensibilisation et syndrome neuro-abdomino-psychique.

De nombreux auteurs considèrent les trois formes de porphyrie idiopathique établies par WALDENSTROEM, comme deux affections différentes :

- d'une part, la porphyrie congénitale, relativement bénigne, sans symptomatologie abdominale ou neurologique

- d'autre part, la porphyrie englobant les autres formes, d'évolution souvent grave, sans signe de photosensibilisation et apparition de manifestations à l'âge adulte seulement.

A l'appui de cette façon de voir, WATSON et ses élèves, apportent un argument pathogénique. Selon ces auteurs, l'uroporphyrine, au cours de la maladie de Günther, prendrait naissance dans la moelle osseuse, en opposition avec les autres formes de porphyries idiopathiques, dans lesquelles le foie serait le siège principal de la synthèse de ce pigment. Ils distinguent ainsi :

- La porphyrie érythropoïétique, correspondant à la forme congénitale

- La porphyrie hépatique, groupant la porphyrie aiguë intermittente et ses différentes formes cliniques, ainsi que la porphyrie cutanée tardive.

Il semble qu'à l'heure actuelle, ces théories dualistes cèdent le pas à une conception uniciste, déjà défendue par GAJDOS en 1949. La multiplication des observations, le perfectionnement des méthodes de recherches et de dosages, tendent en effet à démontrer que, ni la date d'apparition, ni la symptomatologie clinique, ni l'évolution, ni les critères biochimiques enfin, n'ont de valeur absolue permettant de distinguer les différentes formes de porphyries idiopathiques comme autant d'affections autonomes.

BIOCHIMIE DES PORPHYRINES

C'est le mérite de H. FISCHER et de son Ecole, d'avoir mis en évidence toute une série de porphyrines, d'avoir montré leur extrême diffusion dans la nature. En même temps, il faut reconnaître le rôle essentiel joué par ces pigments dans les phénomènes d'oxydation.

Liés à un métal (magnésium, cuivre, vanadium, cobalt et surtout le fer), puis engagés dans une combinaison avec une molécule protéique (dont ils constituent les groupements prosthétiques), ils donnent naissance :

- à la chlorophylle, assurant l'assimilation du gaz carbonique par les plantes
- aux cruorines des invertébrés, aux hémoglobines et myoglobines des vertébrés, pigments fondamentaux de la fixation et du transfert de l'oxygène atmosphérique et du CO_2 tissulaire.
- aux catalases et peroxydases, intervenant dans l'oxygène cellulaire
- aux cytochromes et cytochromoxydases, intervenant dans l'oxydation par transfert d'électrons.

a) Biosynthèse de l'hémoglobine

Bien que l'hémoglobine, depuis fort longtemps déjà, ait donné lieu à un grand nombre de travaux, nos connaissances, quant à sa structure et à sa biosynthèse, ne sont que relativement récentes.

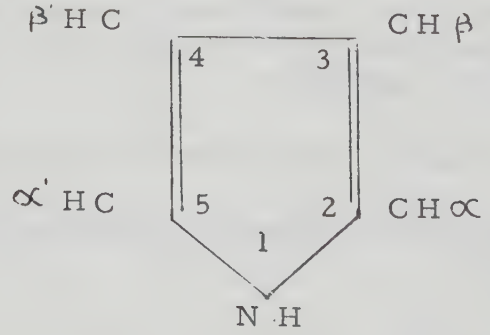
L'hémoglobine est un complexe résultant d'une protéine basique, la globine, et de quatre ferro-protoporphyrines, appelées hême.

Le mécanisme de biosynthèse de la globine, reste pour l'instant obscur ; par contre, la biosynthèse de l'hême a fait de grands progrès, grâce à l'emploi des isotopes lourds ou radioactifs comme traceurs.

Les connaissances actuelles sur cette biosynthèse permettent de donner une explication à l'échelle moléculaire des troubles biochimiques et cliniques rencontrés dans les porphyries.

L'hême, qui est une métallo-porphyrine, est composée d'un atome de Fe^{++} et d'une molécule de protoporphyrine. Le problème se ramène donc, pour sa plus grande part, à celui de la biosynthèse de cette protoporphyrine, dont il faut rappeler la structure.

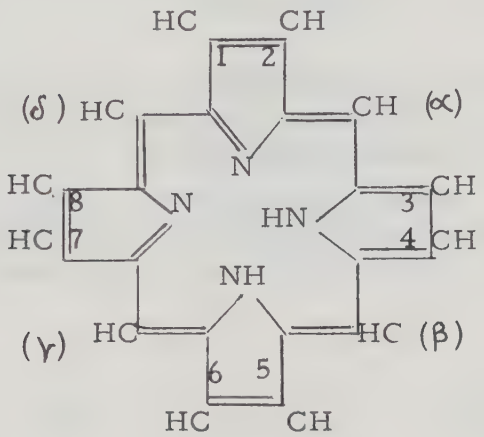
Les porphyrines sont des pigmentes rouges (porphyra = pourpre en grec), de structure tétrapyrrolique, dont le noyau fondamental est constitué par le pyrrol :



Dans cette formule, les sommets sont, soit numérotés de 1 à 5, à partir de l'azote, soit désignés par α et α' pour les carbones voisins de l'azote, β et β' pour les deux autres.

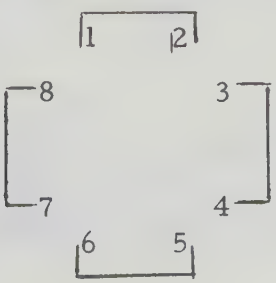
Les porphyrines résultent de la réunion, en cycle fermé, de quatre molécules de pyrrol.

Le représentant, théoriquement le plus simple, est la porphine, synthétisée par FISCHER, et qui n'existe pas dans la nature. Les quatre noyaux pyrroliques sont réunis cycliquement par quatre ponts méthiniques, désignés par les quatre premières lettres grecques : α , β , γ , δ



Les carbones pyrroliques périphériques sont numérotés de 1 à 8. C'est à ces carbones que se rattachent, en substitution de l'hydrogène, les divers groupements fonctionnels des porphyrines. Des quatre azotes pyrroliques, deux seulement ont gardé leur hydrogène.

Rappelons le schéma simplifié de la porphine, où ne figurent que les sommets substituables.



Isomérie des porphyrines

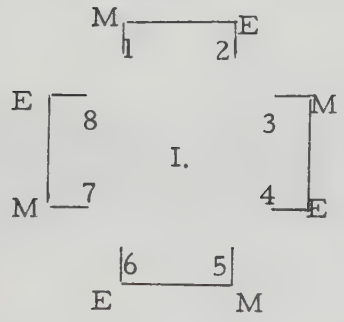
La plus simple des porphyrines est l'étio-porphyrine, avec un groupement méthyle et un groupement éthyle sur chaque pyrrol. Ces variétés de groupements chimiques peuvent s'introduire théoriquement selon quatre modalités différentes :

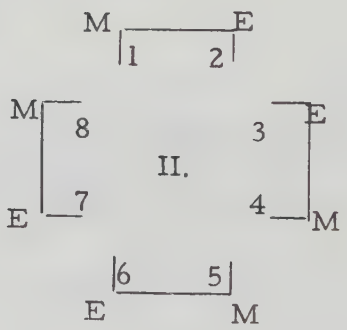
Type I : I, 3, 5, 7, tétraméthyl 2, 4, 6, 8, tétraéthyl porphine

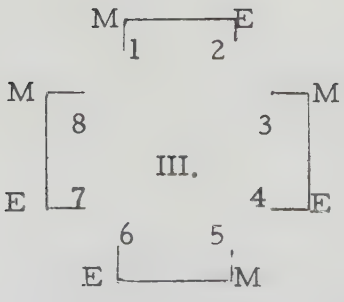
Type II : I, 4, 5, 8, tétraméthyl 2, 3, 6, 7, tétraéthyl porphine

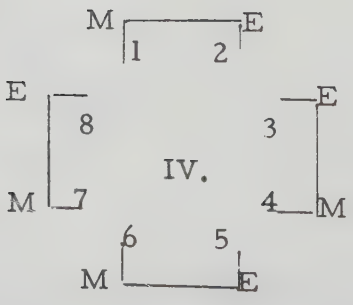
Type III : I, 3, 5, 8, tétraméthyl 2, 4, 6, 7, tétraéthyl porphine

Type IV : I, 4, 6, 7, tétraméthyl 2, 3, 5, 8, tétraéthyl porphine





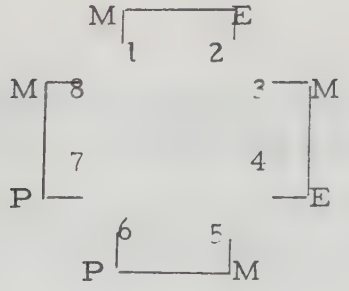




La nature n'a retenu que deux possibilités isomériques : on n'a rencontré, jusqu'à présent, que les dérivés I et III dans les milieux biologiques. Les isomères II et IV n'ont été obtenus que par synthèse.

L'importance des quatre isomères provient du fait que l'on a conservé, pour toutes les porphyrines, les désignations I, II, III, IV des étioporphyrines auxquelles ces corps peuvent être attachés.

Pour certaines porphyrines, le noyau cyclique comporte non plus deux, mais trois groupements fonctionnels différents (groupement méthyle CH3, éthyle CH2 - CH3, et propanoïque CH2 - CH2 - COOH) ce qui augmente évidemment le nombre des isomères possible (15 en tout, tous obtenus par voie synthétique). Celle qui nous intéresse le plus, la mésoporphyrine naturelle, dérivée de l'hémoglobine, représente l'isomère 9 :



P :- CH2 - CH2 - COOH

En tenant compte du placement des groupements méthyles, en I, 3, 5, 8, ce composé peut se rattacher, à l'étio-porphyrine III d'ou sa désignation de III, 9.

Dans la nature, les faits sont heureusement simplifiés : tous les composés naturels trisubstitués, comme la deutéroporphyrine, la protoporphyrine, l'hématoporphyrine, sont uniquement des isomères III, 9.

En pratique, malgré la diversité de l'isomérie des porphyrines, deux notions essentielles :

I / les porphyrines naturelles ou obtenues à partir de matériaux naturels, tels que l'hémoglobine, la chlorophylle, sont à rattacher, soit à l'isomère I, soit à l'isomère III de l'étioporphyrine.

2 / les dérivés trisubstitués correspondent à l'isomère 9 de la mésoporphyrine.

En physiopathologie humaine, quatre variétés de porphyrines méritent une attention particulière : copro- uro- proto- et deutéroporphyrines.

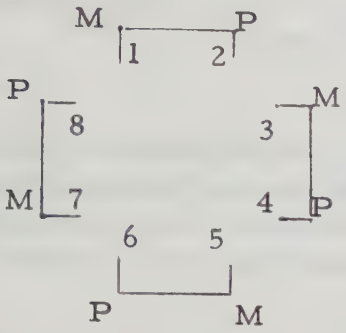
I / COPROPORPHYRINES

Les deux isomères des coproporphyrines naturelles, ont la formule suivante :

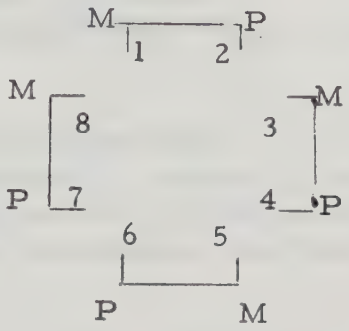
I Tétraméthyl I, 3, 5, 7, tétrapropanoïque 2, 4, 6, 8, porphine

III Tétraméthyl I, 3, 5, 8, tétrapropanoïque 2, 4, 6, 7, porphine

Les quatre groupements éthyles de l'étioporphyrine, sont remplacés par quatre groupements propanoïques. Très répandus dans la nature, ces pigments se retrouvent, à l'état normal, dans les urines, les fèces et dans la bile, dans le méconium ; enfin, dans certains champignons et bacilles.



Coproporphyrine I



Coproporphyrine III

II / UROPORPHYRINES

Elles renferment quatre radicaux acétiques et quatre radicaux propanoïques. Les deux isomères naturels ont les formules suivantes :

I Tétracéthyl I, 3, 5, 7, Tétrapropanoïque 2, 4, 6, 8, Porphine

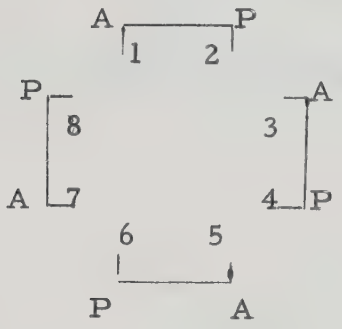
III Tétracéthyl I, 3, 5, 8, Tétrapropanoïque 2, 4, 6, 8, Porphine

L'uroporphyrine de type I, est un pigment rare. On le retrouve chez diverses coquilles (genre pleria), ainsi que, de façon très abondante, dans le squelette d'un écureuil (Sciurus niger), dont les os donnent une intense fluorescence en lumière de Wood. L'uroporphyrine a une tendance marquée à former des complexes, soit avec le calcium (au niveau du squelette), soit avec le zinc (dans les urines), soit avec le cuivre (dans certains organes de malades atteints de porphyrie).

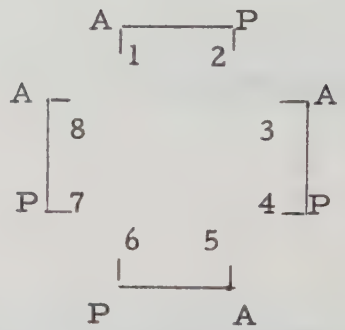
Chez l'homme, elle parait essentiellement dans certaines formes de la porphyrie idiopathique, où l'organisme s'en trouve littéralement inondé.

L'isomère III se trouve dans les urines des malades atteints de la forme aiguë intermittente de la porphyrie.

Longtemps considérée comme un pigment exclussivement pathologique chez l'homme, l'uroporphyrine, grâce au perfectionnement des méthodes de recherches, a pu être mis en évidence dans l'urine de sujets sains, mais à des taux infinitésimaux : I5 à 3O gamma par 24 heures.



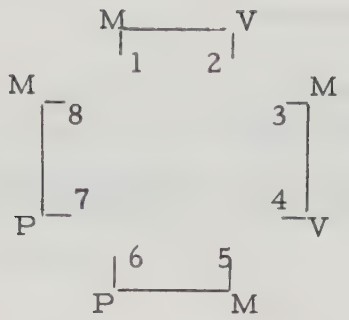
Uroporphyrine I



Uroporphyrine III

III / PROTOPORPHYRINES

Elles renferment quatre groupements méthyles, deux groupements propanoïques, et deux groupements vinyles (- CH = CH2), la forme naturelle étant représentée par l'isomère III, 9.



V - CH = CH2

(Tétraméthyl 1, 3, 5, 8, divinyl 2, 4, dipropanoïque 6, 7, porphine)

Elle est un des pigments porphyriniques les plus importants, se retrouvant dans le règne végétal et chez presque toutes les espèces animales.

Chez l'homme, elle se rencontre à l'état libre, dans la bile, les fèces, les globules rouges. Elle ne s'élimine jamais par voie urinaire.

Sa grande importance provient du fait que, combinée au fer, ce pigment réalise le groupement prosthétique de l'hémoglobine, de la myoglobine, de la catalase des peroxydases et de certains cytochromes .

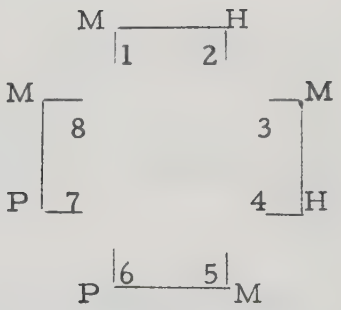
Ainsi, l'hême est un complexe ferreux de la protoporphyrine 9.

IV/ DEUTEROPORPHYRINES

Elles possèdent :

- quatre groupements méthyles en I, 3, 5, 8
- deux groupements propanoïques en 6, 7,

les deux atomes d'hydrogène en 2 et 4 n'étant pas substitués.



(tétraméthyl I, 3, 5, 8, dipropanoïaque 6, 7, porphine)

Ce pigment est retrouvé dans les fèces, après ingestion de sang ou après hémorragie intestinale : sa formation est assurée par les microbes intestinaux.

b) Biosynthèse des porphyrines

Après que TUDICHUM ait obtenu la première porphyrine, par l'action d'un acide fort sur le sang, l'hypothèse d'une formation des porphyrines in vivo, par dégradation de certains composés naturels qui en renferment (hémoglobine - myoglobine - cytochromes), a été soulevée. Elle a été très rapidement abandonnée.

On s'est rendu compte que la majorité des plantes, micro-organismes (en particulier les levures) et animaux, synthétisent des noyaux porphines en dehors de tout apport porphyrinique. Cherchant alors les précurseurs biologiques dans des corps renfermant ou pouvant former, par cyclisation un noyau pyrrolique, l'attention s'est tournée vers différentes substances, plus ou moins complexes.

En 1938, THOMAS aboutissait à la conclusion :

" La synthèse des noyaux tétra-pyrroliques doit s'effectuer à partir de subs-
" tances très simples, n'ayant aucun caractère de spécificité, contrairement
" à ce qu'on pensait de l'intervention du tryptophane ou acides aminés parti-
" culiers.

Mais, le problème de cette biosynthèse ne sera élucidé qu'en 1945, grâce aux travaux de SHEMIN, RITTENBERG et NEUBERGER, utilisant des isotopes radioactifs ou lourds et qui vont mettre en évidence l'origine des porphyrines aux dépens de l'acide acétique et du glycocolle.

1/ Rôle de l'Acide Acétique et du Glycocolle

En 1945, l'emploi de deutéroacétate (CD_3-COOH) et de glycocolle, renfermant de l'azote lourd (N^{15}), montre une concentration notable de ces corps dans l'hême des globules rouges, après leur ingestion.

L'emploi de l'acide acétique marqué C 14, confirme le rôle de cet acide.

Des résultats très importants ont été obtenus par l'étude in vitro, utilisant les érythrocytes nucléés du canard (qui ont la faculté de synthétiser in vitro la protoporphyrine hémoglobinique, à partir du glycocolle) et aux techniques de dégradation ménagée de l'hémoglobine, qui permettent d'étudier la répartition de la radioactivité sur les différentes carbones de l'hême.

RITTENBERGER, SHEMIN et NEUBERGER, aboutirent aux conclusions suivantes :

1) L'N du glycocolle se retrouve dans l'azote des quatre noyaux pyrroliques, qui sont marqués identiquement, ce qui laisse supposer un précurseur monopyrrolique commun

2) Les quatre carbones des ponts méthyliques proviennent de la fonction amine et du groupement méthyle du glycocolle, de même que les 4 carbones 2 des noyaux pyrroliques.

3) Les autres carbones tirent leur origine de l'acide acétique.

Le problème consistait à trouver un précurseur monopyrrolique commun, résultant par biosynthèse du glycocolle et de l'acide acétique, e expliquant, de façon satisfaisante, la distribution des isotopes dans la protopor phyrine.

2/ Biosynthèse du noyau pyrrolique primitif

Pour expliquer la distribution de la radioactivité, SHEMI imagine que l'acide acétique est transformé au cours du cycle de KREBS, en acide succinique activé par la CoEnzyme A, sous forme de succinyl CoA.

Ce composé se combine avec une molécule de glycocolle activé par le pyridoxal pour former de l'acide α amino β céto adipique.

La décarboxylation de cet acide donnera naissance à l'acide δ aminolévulinique.

La condensation de deux molécules d'acide aminolévulinique aboutit à un noyau pyrrolique.

Le précurseur tirant son origine de l'union de deux molécules d'acide δ aminolévulinique n'est autre que le porphobilinogène, dont la formule a été établie par COCKSON et RIMINGTON.

Lors de la formation de porphyrine, la chaine latérale $CH_2 - NH_2$ perdra sa fonction amine, tandis que le reste carboné prendra part à la formation d'un pont méthylique, le tout aboutissant à une molécule d'uroporphyrine, résultat de l'union de 4 molécules de porphobilinogène.

Différentes expériences confirment cette manière de voir :

- SHEMIN obtient, chez le rat, la formation de porphobilinogène par injection intra-péritonéale d'acide α amino β céto adipique.

- SHEMIN et RUSSEL, montrent que l'acide δ amino lévulinique inhibe à 90 % pour des quantités équimoléculaires, la formation d'hème au dépens du glycocolle et de l'acide succinique.

Le système enzymatique catalysant la transformation de l'acide lévulinique en porphobilinogène a pu être isolé par NEUBERGER et par SHEMIN, il s'agit de la amino-lévuliniquedeshydrase. La réaction de transformation n'exige pas la présence d'oxygène.

La condensation du succinyl CoA et de glycocolle est une réaction extrêmement complexe, encore insuffisament élucidée et, où intervient le cycle tricarboxylique de KREBS, le système des cytochromes et plusieurs effecteurs d'enzymes. Néanmoins on sait que le phosphate de pyridoxal (Vit. B6) est indispensable de même que l'ion ferreux.

c/ Transformation de l'uroporphyrine

L'uroporphyrine, premier composé tetrapyrrolique de la condensation du porphobilinogène, peut, à son tour (par décarboxylation et perte d'hydrogène successives), donner naissance à d'autres porphyrines :

porphobilinogène ⟶ uroporphyrine ⟶ coproporphyrine ⟶ protoporphyrine.

Ce dernier composé, après fixation d'un carbone de fer, constitue le groupement prosthétique de l'hémoglobine.

d/ Lieu de formation des porphyrines

On ne peut à l'heure actuelle, accorder dans l'élaboration des porphyrines, un rôle primordial à tel organe. Il semble que les systèmes enzymatiques soient repandus très largement dans tout l'organisme.

Par contre, il existe, pour les pigments formés, des voies préferentielles d'élimination :

- voie biliaire pour la protoporphyrine.
- voie urinaire pour le porphobilinogène.
- voies biliaire et urinaire pour l'uroporhyrine et la coproporphyrine.

PORPHYRINES A L' ETAT PHYSIOLOGIQUE - TAUX PHYSIOLOGIQUES

Quantité globale	1 à 2 mgr.
Urines / 24 heures	100 à 150 gamma de coproporphyrines avec proportion à peu près identique des isomères I et III 15 à 30 gamma d'uroporphyrines. Leur mise en évidence exige des techniques très sensibles.
Fèces / 24 heures	300 gamma (copro- protoporphyrines surtout, éventuellement deutéroporphyrines).
Bile	50 à 100 gamma de copro- et protoporphyrines pour 100 cc.
Sérum sanguin	ø
Globules rouges	30 à 40 gamma pour 100 cc. d'hématies.

A noter que les porphyrines donnent, en lumière de Wood, une intense fluorescence rouge, très précieuse, puisqu'on la retrouve pour les dilutions de l'ordre de 10 - 9.

TRAITEMENT DES PORPHYRINES HUMAINES ET EXPERIMENTALES

PAR L'ACIDE ADENOSINE - 5 - MONOPHOSPHORIQUE

Les résultats des mesures thérapeutiques proposées pour le traitement de la porphyrie idiopathique, ont pu être résumés, en 1953 par GRAY :

" Il n'existe pas de traitement rationnel d'aucune forme de la porphyrie"

De nos jours, cette affirmation n'est plus entièrement valable, depuis les espoirs thérapeutiques qui se sont faits jours, à la suite de la publication princeps de BARIETY et GAJDOS, ceci en particulier en ce qui concerne les formes neurologiques de la porphyrie.

La difficulté du problème thérapeutique était surtout due au fait que, ni les porphyrines, ni leurs précurseurs connus (acide δ amino-lévulinique - porphobilinogène), dont l'excès de formation parait être le trouble biochimique dominant, ne présentent pratiquement de toxicité.

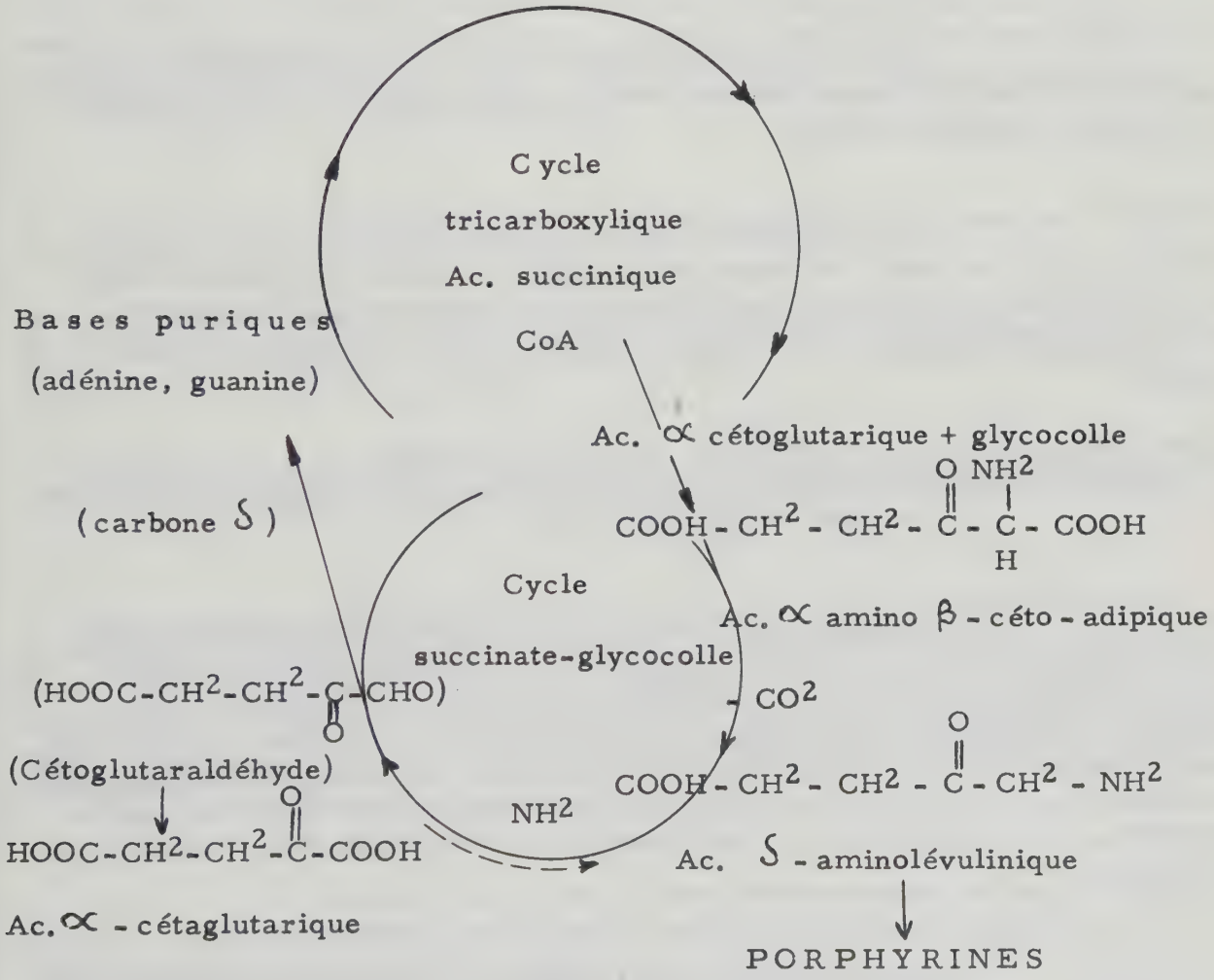
On devrait donc admettre, que les signes cliniques observés, dans la porphyrie, pourraient être déterminés par d'autres troubles métaboliques, en rapport avec la production excessive de porphyrines.

SHEMIN, en 1953, ouvre la voie à de nouvelles possibilités thérapeutiques, en étudiant le cycle du glycocolle. Il montre en effet que, ainsi qu'il a été dit plus haut, les porphyrines se forment dans l'organisme à partir de deux précurseurs très simples :

acide acétique + glycocolle

L'acide acétique se transforme, par la voie du cycle tricarboxylique, en acide succinyl - coenzyme A, qui par combinaison avec le glycocolle, donne naissance à l'acide δ aminolévulinique. Cet acide conduit, par condensation bimoléculaire, au porphobilinogène, qui lui même aboutira aux diverses porphyrines. Ceci présente une première voie métabolique.

Il en existe une seconde, où l'acide δ aminolévulinique fournira, par l'intermédiaire de l'acide et de l'aldéhyde cétoglutarique un atome de carbone (il s'agit du carbone δ) aux bases puriques (adénine + guanine), ainsi que le montre le schéma de SHEMIN :



Cycle acide succinique-glycocolle de SHEMIN

On peut ainsi admettre, comme probable que, la formation de l'adenine est déficiente, lors de l'excès de la biosynthèse des porphyrines.

GAJDOS et GAJDOS- TOROK, poursuivant cette idée, émettent l'hypothèse, selon laquelle la symptomatologie clinique de la porphyrie pourrait être en rapport avec une déficience des dérivés phosphorylés de l'adenine, soit AMP, ADP, ATP, dont l'importance métabolique est si considérable, étant donné leur intervention comme effecteurs et surtout comme donneurs d'énergie.

Cette déficience pourrait en effet, soit diminuer la formation de certains métabolites essentiels, soit conduire à l'accumulation de certains produits toxiques.

Cette hypothèse trouve un appui dans les expériences de TALMAN et Coll. Ces auteurs réalisent une porphyrie expérimentale chez l'embryon de Poulet, par injection de sédormid (allylisopropylacétylcarbamide) au cours de laquelle, ils font deux constatations importantes.

1/ une diminution de la biosynthèse des bases puriques.
2/ l'administration d'adénine diminue la synthèse des porphyrines (par rapport aux animaux temoins).

En pathologie humaine, des essais thérapeutiques ont été entrepris en 1960. GAJDOS rapporte les résultats obtenus dans 16 cas de porphyrie, dont 11 correspondaient à la forme, dite aïgue, avec syndrome abdominal, neurologique et psychique. Les résultats ont été très satisfaisants, pour l'ensemble des 11 cas traités. Les mêmes résultats sont obtenus pour 3 cas de porphyrie cutanée de l'adulte. Dans les deux cas de porphyrie, dite congénitale, le traitement a été concluant dans l'un des cas (le notre).

Il faut signaler que l'autre cas présentait un tableau clinique extrêmement complexe avec, en particulier, des perturbations hématologiques graves et inclassables, et a été reconnu depuis comme porphyrie cutanée dite de l'adulte.

L'effet thérapeutique de l'AMP, dans le traitement de la porphyrie humaine, s'est confirmé au cours des porphyries expérimentales, provoquées, soit chez l'embryon de Poulet et de Canard par le sédormid (BERNARD, GALLISTEN, GAJDOS.) soit chez le rat par l'hexachlorobenzène (GAJDOS et GAJDOS-TOROK).

Le mécanisme d'action de l'AMP reste néanmoins difficile à interpreter.

En ce qui concerne l'effet sur les signes cliniques, RIMINGTON pense que l'AMP pourrait combattre la déficience en acétylcholine qui selon lui, serait le trouble responsable des manifestations cliniques aïgues de la porphyrie. La biosynthèse de l'acétylcholine nécessite l'intervention de DNP, TPN, ATP, or, l'adenine entre dans la constitution de ces trois composés.

Deux faits plaident en faveur de l'importance de l'AMP en tant que précurseurs de l'ATP :

1/ Les dérivés barbituriques, provoquant même à faible dose, l'apparition ou l'aggravation des manifestations aiguës de la porphyrie humaine inhibent la formation de l'ATP.

2/ RIMINGTON, observe au cours de la porphyrie expérimentale du rat, la baisse considérable de la teneur du foie en ATP.

L'action modératrice de l'AMP sur la biosynthèse des porphyrines est plus délicate à expliquer. Le cycle de SHEMIN, s'il montre le mécanisme de la déficience en adénine, lors de la surproduction des porphyrines, ne fournit, par contre, aucune base pour l'interpretation du processus inverse : baisse de la synthèse des porphyrines au cours de l'administration de l'AMP.

Au cours de la porphyrie expérimentale du rat, l'AMP diminue considérablement l'excrétion urinaire du porphobilinogène, de l'uroporphyrine et de la coproporphyrine, mais très peu celle de l'acide aminolévulinique. Cette localisation mérite d'être soulignée, car, si l'on admet l'existence d'un mécanisme régulateur réciproque, entre la biosynthèse de porphyrines et celle des bases puriques, ainsi que de leurs

dérivés phosphorylés (en particulier A T P, principale source d'énergie des réactions biochimiques). C'est en effet, l'acide aminolévulinique, qui fournit, pour la synthèse de l'adénine, son 5° atome de carbone, provenant du carbone méthylénique du glycocolle. D'autre part, comme dejà souligné, l'A M P doit intervenir avant la transformation de l'acide aminolévulinique en porphobilinogène, pour modifier la cinétique de la synthèse des porphyrines.

Ainsi que le souligne G A J D O S, l'entrecroisement a un niveau biochimique précis des deux voies métaboliques importantes, celle des nucléotides et celle de porphyrines, présente sans doute un intérêt biologique particulier.

MALADIE DE GÜNTHER

I/ Généralités - Répartition - Hérédité

II/ Etude Clinique

1) Syndrome cutané (Description - Physiopathologie)
2) Erythrodontie
3) Pigmentation cutanée
4) Lésions oculaires
5) Signes abdominaux et neurologiques
6) Hypertrichose
7) Le foie dans la maladie de Gunther
8) Sang et moelle osseuse
9) Accumulation et Hyperexcretion de porphyrines

III/ Evolution

IV/ Anatomie Pathologique

V/ La maladie de GÜNTHER en pathologie comparée

VI/ Traitement

Généralités

Elle représente la forme la plus rare, environ I % de toutes les porphyropathies. Remarquablement décrite par H. FISCHER, à propos du malade Petry, cette affection a donné lieu, jusqu'à nos jours, à quelques deux cents publications, dans l'ensemble de la littérature mondiale.

La première observation, est celle de GAGEY, en I896, du moins en ce qui concerne la clinique, car ce n'est qu'après les travaux de FISCHER, que la maladie possède des assises biochimiques solides.

Par la suite, nous retrouvons les rapports de HERNANDO en I938, MAY et Coll. en I948, BOLGERT, LE SOURD et CANIVET en I95I et I952, et enfin, plus récemment, la publication de THEODORESCO en I96I.

Il semble cependant, que les cas authentiques de maladie de GÜNTHER soient en nombre bien inférieur. Nous ne citerons, pour exemple, que les travaux de TURNER & OBERMAYER, qui en I938, recensent 86 cas. Or, à l'analyse rigoureuse, ces cas se réduisent à I8 indiscutables, ainsi que le démontrent SCHMIDT et SCHWARTZ.

A ce chiffre se rajoutent environ trente cas publiés depuis, de telle sorte que SCHWARTZ, dans sa statistique, la plus récente, (I96I), fait état d'une cinquantaine de cas indubitables.

L' Hérédité dans la Maladie de GUNTHER

L'affection est considérée comme congénitale. La transmission, se ferait selon le mode récessif.

Divers auteurs, ont relaté des exemples de cas familiaux, où l'affection est retrouvée chez plusieurs enfants d'une même fratrie. Nous citerons les publications de MAY ; BOLGERT ; BERGER et GOLDBERG.

Dans aucun des cas, il n'est retrouvée de perturbation métabolique chez les ascendants, ce qui cadre bien avec le caractère récessif de la maladie.

L'étude de la descendance de certains malades, semble également confirmer cette manière de voir.

KENCH et Coll. relatent le cas d'une malade atteinte de porphyrie congénitale, qui a donné naissance à deux enfants normaux, dont l'un est toujours en vie, l'autre décédé de prématuration. Leur étude n'a mis en évidence aucun trouble du métabolisme pyrrolique, bien que les deux enfants aient montré, durant les premiers jours de la vie, une excrétion urinaire de porphyrines très élevée. Devant l'absence de tout trouble ultérieur, chez l'enfant survivant, il faut se ranger à l'opinion de l'auteur, selon laquelle les porphyrines observées chez ces enfants, étaient d'origine maternelle, après franchissement de la barrière placentaire.

FRAENCKEL, rapporte ses observations, dans le cas Petry. La femme du célèbre malade de GÜNTHER, a présenté deux avortements spontanés, au quatrième mois. Les foetus, ont été soigneusement examinés : aucune anomalie du métabolisme pigmentaire n'a pu être mis en évidence.

Si, à la suite de GÜNTHER, de nombreux auteurs ont admis une transmission récessive, il faut reconnaître qu'à l'heure actuelle, il apparait impossible d'évaluer, à sa juste valeur, le rôle des facteurs génétiques dans cette maladie.

L'affection se répartit à peu près également entre les deux sexes, avec une légère prédominance pour les enfants du sexe masculin (au contraire de la forme, dite aiguë, qui atteint davantage l'autre sexe).

Les races scandinaves seraient particulièrement prédisposées, ainsi que certaines peuplades d'Afrique du Sud, en particulier la race Bantoue.

Etude Clinique

La date de début de l'affection, est assez variable, mais se situe classiquement au cours des trois premières années. Dans certains cas (MACHEY & GARROD, MARCOZZI, VANNOTI), le diagnostic a été évident, dès la naissance ou très peu de temps après.

Dans la statistique de TURNER et OBERMAYER, les signes sont apparus avant 10 ans, dans 70 % des cas, entre 10 et 20 ans dans 9 % des cas, entre 20 et 30 ans, dans 15 % des cas.

1) Le syndrome cutané (Photodermatose)

Les premières manifestations cliniques consistent essentiellement en une symptomatologie cutanée, qui témoigne clairement en faveur d'une photosensibilisation, siègeant exclusivement aux parties découvertes (front, nez, oreilles, mains, genoux, pieds).

Les lésions cutanées se manifestent, en général, après quelques prodrômes généraux (fébricule, céphalée, malaise) et locaux (sensation de cuisson).

C'est alors le tableau de l'Hydroa vacciniforme ou estival, décrit par BAZIN, en 1862, et pour lequel MC. CALL ANDERSON a, le premier en 1896, suggéré le rôle photosensibilisant des porphyrines:

Petites taches érythémateuses, plus ou moins prurigineuses, sans infiltration, isolées ou confluentes, dont chacune se surmonte ensuite d'une bulle à sérosité claire, parfois hémorragique. Très rapidement, ces formations vésiculo-bulleuses atteignent leur maximum. Le diamètre est variable, de quelques millimètres à quatre à six centimètres. Leur contenu, montre à l'examen microscopique, la présence de polynucléaires et de lymphocytes. La fluorescence rouge, typique en lumière de Wood, est fréquemment retrouvée (il en fut ainsi dans notre observation personnelle). Le contenu vésiculaire se trouble, chaque élément subit une ombilication centrale avec nécrose parcellaire, suivie d'assèchement avec formation d'une croûtelle noirâtre, dont la chute vers le 15° jour, est suivie d'une cicatrice déprimée et blanchâtre, entourée d'un halo pigmentaire. On note fréquemment de la surinfection.

Les poussées bulleuses se répètent pendant la belle saison et leur multiplication finit par donner, aux régions atteintes, un aspect plus ou moins cicatriciel et leucomélanodermique, avec fréquentes télangiectasies.

Si cet aspect vacciniforme est le plus caractéristique, il est bien loin d'être la règle : assez souvent les bulles sont de petite taille, ne s'ombiliquent pas et laissent après elles de simples macules destinées à s'effacer. Ce tableau se confondant en fait, avec celui de l'hydroa aestivalis.

Dans certains cas, les poussées bulleuses, plus intenses, assez souvent hémorragiques, aboutissent à des ulcérations importantes, plus ou moins infectées, de cicatrisation très lente : c'est alors la forme mutilante de GAY PRIETO, AZUA et LOPEZ (1948), avec ses redoutables cicatrices chéloides, brides retractiles, atrésies orificielles et atrophie cutanée qui finissent par donner aux mains et aux doigts un aspect sclérodermique et au visage l'apparence du lupus.

Il peut s'en suivre une destruction des phalanges et parfois de graves complications oculaires.

Enfin, dans certains cas, on a signalé des lésions cutanées réalisant l'aspect de l'épidermolyse bulleuse, du pemphigus leprosus ou encore du xeroderma pigmentosum.

Toutes ces lésions sont, le plus souvent, provoquées par la lumière solaire, ce qui explique la recrudescence saisonnière au printemps et durant l'été, ainsi que l'amélioration pendant la saison hivernale.

Physiopathogénie des Lésions Cutanées

On a tout d'abord évoqué simplement le pouvoir photosensibilisant, que possède incontestablement l'hématoporphyrine, pour expliquer l'apparition des lésions cutanées.

L'effet photosensibilisant de ces pigments est connu depuis fort longtemps :

- Les infusoires sont très rapidement tués sous l'action de la lumière, lorsqu'on ajoute une petite quantité de porphyrine au liquide ambiant, alors que la porphyrine, par elle-même, n'a aucun pouvoir toxique, même après irradiation.

- PERUTZ, FABRE et d'autres, ont injecté, à des animaux de laboratoire (lapins et souris blanches) de l'hématoporphyrine et observé l'apparition d'ulcérations et de lésions vésiculaires au niveau de la peau, après exposition à la lumière.

- FISCHER, en 1926, relève au cours d'expériences chez la souris blanche, des différences notables entre les propriétés photosensibilisantes des diverses porphyrines, par ordre décroissant d'activité : hématoporphyrine, uroporphyrine I, deutéroporphyrine, coproporphyrine I et III. L'uroporphyrine III s'est montrée dépourvue d'action.

Les expériences, chez l'animal, plaident donc fortement en faveur de la pathogénie porphyrinique des lésions cutanées observées au cours de la porphyrie.

Cependant quelques faits discordants méritent d'être signalés :

- Dans la forme, dite aiguë de l'adulte, où les lésions cutanées font en règle défaut, les urines renferment, à côté de l'uroporphyrine III, des quantités parfois notables d'uroporphyrine du type isomérique I.

- Les longueurs d'onde, des rayons lumineux, capables de provoquer des lésions cutanées typiques, ne correspondent pas au pic d'absorption élective des porphyrines, qui se situe aux environs de 400 mμ, alors que les radiations les plus efficaces sont chez l'animal entre 490 et 580 mμ, chez l'homme, voisines de 500 mμ.

Ainsi, les lésions cutanées de la maladie de GÜNTHER, si elles subissent l'influence de la lumière, ne sont pas calquées sur celles de la photosensibilisation banale. En effet, d'après la loi de GROTHUES DRAPER, pour pouvoir attribuer un effet de photosensibilisation spécifique à un pigment, il est indispensable que les longueurs d'onde de la lumière efficace correspondent à l'absorption spectrale du pigment envisagé.

Il faut cependant citer le rapport de I. M. MAGNUS, au 2° Congrès International de Biologie de Saclay (1960), où cet auteur révèle une nouvelle technique, lui permettant d'obtenir, chez des malades atteints de porphyrie, des lésions typiques et ceci pour une longueur d'onde bien déterminée, située très près de 400 mμ.

Ce rapport montrerait, qu'avec une technique bien appropriée, il est possible d'obtenir des lésions bulleuses avec une longueur d'onde correspondant à l'absorption spectrale de l'uroporphyrine de type I.

Mais la question reste entière, en ce qui concerne la porphyrie, dite aiguë. Pourquoi la porphyrie de WALDENSTROEM (reconnue depuis comme étant un mélange d'isomère I et III d'uroporphyrines), ne détermine-t-elle pas de lésions cutanées ?

On a évoqué le rôle protecteur du porphobilinogène. Mais, au cours de la porphyrie cutanée tardive, présentant des lésions cutanées identiques à celles observées dans la maladie de GÜNTHER, il n'est pas rare de trouver un taux élevé de porphobilinogène.

De nombreux auteurs se rangent à l'opinion, selon laquelle, il faut tenir compte, non seulement de l'effet photosensibilisant des porphyrines, mais aussi de l'extrême fragilité de la peau chez ces sujets.

Certaines observations, plaident en faveur de cette hypothèse, qui attribue un rôle important aux microtraumatismes agissant sur des téguments, dont le comportement biologique est autre chez le porphyrinique que chez le sujet normal. Citons le malade de TURNER et OBERMAYER où des bulles typiques se sont développées sous l'effet de la pression d'un outil sur la peau.

Il existe donc un rapport certain entre la présence des porphyrines et la photosensibilisation, mais le mécanisme précis reste incertain. Force est d'admettre un facteur prédisposant (modification du terrain), qu'on considérera faute de mieux, comme une sensibilité particulière aux agressions les plus banales et les plus minimes.

2) L'Erythrodontie

Elle est constante dans les cas à début précoce et constituerait même, selon MACHEY et GARROD, un argument en faveur d'un début durant la vie intra-utérine.

La coloration brune - violacée, surtout intense pour les dents de lait, est dûe à la présence de pigment dans la dentine, ainsi que le démontre l'examen des dents en lumière de Wood.

Elle doit être rapprochée de la fixation des porphyrines sur les os et les cartilages, dont témoignent à la fois diverses autopsies et la fluorescence typique, que l'on retrouve au niveau des arcades sourcillières, de la glabelle de ces malades.

3) L'Hypertrichose

est signalée dans de nombreuses observations. Certains auteurs ont relevé la persistance du lanugo qui, normalement, disparait au bout de quelques jours, au moment de la crise génitale du nouveau né.

Très fréquemment, on note, chez ces malades, une chevelure abondante. Les membres et le tronc peuvent être couverts de longs poils.

L'hypertrichose, peut constituer le seul signe cutané comme chez le malade de FRAENCKEL et HEGLER.

4) La Pigmentation Cutanée

Elle siège aux parties découvertes de la peau, comme les éruptions. La peau prend une coloration grisâtre, ou encore des aspects évoquant la mélanose de RIEHL.

5) Les Lésions Oculaires

Elles sont fréquentes et peuvent prendre différents aspects : conjonctivite, kératite, iritis, leucome. Dans certains cas, ces lésions ont donné lieu à des lésions fonctionnelles graves, avec cécité.

6) L'Absence de Signes Abdominaux et Neurologiques

a été longtemps considérée comme un critère pour individualiser la maladie de GÜNTHER, en tant qu'entité morbide. En réalité, ce caractère négatif, n'a rien d'absolu.

VANNOTI, cite le cas d'un enfant de six ans, où les lésions cutanées ont été précédées de douleurs abdominales diffuses. De même, chez le malade de GOFFRON et ELLINGER, les lésions cutanées s'accompagnèrent de crises abdominales douloureuses.

ROGER et Coll., enfin, rapportent un cas de porphyrie congénitale associée à des troubles neuropsychiques, du type de confusion mentale.

Ainsi donc, si les symptomes abdominaux et neuropsychiques font classiquement défaut, dans la forme congénitale de la porphyrie, cette absence n'a rien d'absolu. Les partisans d'une théorie étiopathogénique unique y trouvent un argument non négligeable.

7) Le foie dans la Maladie de GÜNTHER

Il en est de même, en ce qui concerne le foie.

WATSON, à la suite de ses travaux, sur 29 cas de porphyrie (où il détermine les taux de porphyrines dans la moelle, les érythrocytes, le foie, les urines, les selles), avait abouti aux conclusions suivantes :

Il convient de distinguer deux formes bien différentes de porphyries :

a / la forme congénitale ou érythropoïétique

où les cellules "non mûres" de la moelle contiennent un grand excès d'uroporphyrine du type I. Dans le sang circulant, on retrouve la fluorescence rouge, typique, dans 5 % des globules rouges ; ces derniers, après coloration, se sont avérés être des globules rouges polychromatophiles.

L'étude du taux des porphyrines, dans la moelle et dans les globules rouges, comparés aux taux d'élimination urinaire quotidienne, fait penser que les normoblastes abandonnent, de façon continue, des porphyrines au plasma, qui est ensuite épuré par le filtre rénal.

b / la forme hépatique

Dans cette forme, les porphyrines sont localisées uniquement dans le foie.

En réalité, il existe dans environ I0 % des cas de porphyrie congénitale, une hépatomégalie, et si les épreuves fonctionnelles du foie restent souvent normales, il n'en est pas toujours ainsi. VANNOTI trouve, dans deux de ses cas, un gros foie et des épreuves nettement perturbées. THEODORESCO, cite un cas absolument identique.

Les mêmes remarques, déjà faites à propos de l'existence ou de l'absence de signes abdominaux et neuropsychiques, sont donc également valables pour ce chapitre.

8) Sang et Moelle Osseuse

Le sang, a fait l'objet de nombreuses études au cours de la maladie de GÜNTHER.

L'anémie est relativement fréquente. Elle est en règle normochrome. Plusieurs auteurs, ont rapporté la coexistence d'une anémie hémolytique, associée à une splénomégalie importante.

Selon SCHWARTZ, on peut conclure à un processus hémolytique lorsque, au moins, trois des signes cités ci-après, sont retrouvés :

- splénomégalie
- anémie normochrome, monocytaire
- taux élevé de réticulocytes
- polychromatophilie très marquée des érythrocytes
- présence de normoblastes dans le sang circulant
- hyperplasie normoblastique de la moelle
- augmentation de l'urobilinogène fécal

La splénectomie a été pratiquée, dans plusieurs cas, associant un syndrome hémolytique et une grosse rate (observation de PONS et MARVAL ; ALDRICH et Coll. ; SCHMID et SCHWARTZ). Les résultats sont, dans l'ensemble, favorables. Dans le cas rapporté par SCHMID, on possède un recul de plus de cinq ans : l'anémie hémolytique a disparu et l'excrétion urinaire des porphyrines reste basse.

Les résultats observés par ALDRICH, se retrouvent dans le tableau ci-dessous :

DATE	ERYTHROCYTES *			MOELLE OSSEUSE *			URINES **	
	Urop.	Coprop.	Protop.	Urop.	Coprop.	Protop.	Urop.	Coprop
9 novembre 1950	11,0	5,6	55	2 635	302	124	8 450	2 280
2 avril 1951	380	93	45	2 492	614	190	21 500	3 450
21 juin 1951	440	150	IO5	"	"	"	52 300	2 800
SPLENECTOMIE								
21 juin 1951	"	"	"	"	"	"	"	"
3 juillet 1951	"	"	"	"	"	"	1 200	400
3 septembre 1951	"	"	"	"	"	"	3 100	700
6 octobre 1951	122	20	60	176	84	284	6 970	2 310

* en µg pour 100 cc. ** en µg pour 24 heures

Plusieurs auteurs ont essayé de mettre en évidence des troubles hématopoïétiques, au cours de la maladie de GÜNTHER, par la méthode des isotopes.

GRINSTEIN & Coll. ont utilisé le glycocolle renfermant de l'azote lourd (N 15) en excès, et constatent que la formation et la destruction de l'hémoglobine sont plus intenses qu'à l'état physiologique. L'incorporation de l'azote lourd, dans l'hémoglobine et dans la stercobiline fécale, est en effet plus élevée que celle observée chez le sujet normal.

GRAY et NEUBERGER reprennent ces mêmes expériences et arrivent aux conclusions, que la porphyrie congénitale est déterminée par des troubles de la porphyrinogènèse, localisés au système érythropoïétique. Ces troubles conduisent à la production de porphyrines du type I dans les érythroblastes jeunes. Ces pigments ne pouvant être utilisés pour la synthèse de l'hémoglobine, il s'en suit une modification de l'érythropoïèse, avec destruction, au niveau de la moelle, des érythroblastes, qui éliminent leurs porphyrines, celles du type I sans dégradation préalable, celles du type III étant transformées en pigments biliaires.

SCHMID, SCHWARTZ et SUNDBERG ont fait état, en 1955, de leurs observations intéressantes, dans l'étude du sang, chez cinq malades atteints de la maladie de GÜNTHER. L'examen, à l'aide d'un microfluorospectromètre, ou encore au microscope à U. V. avec lumière monochromatique de 405 mμ ont permis les constatations suivantes :

- il existe, dans la moelle des sujets atteints de maladie de GÜNTHER, deux variétés de normoblastes, morphologiquement différents et qu'on peut appeler, normaux et anormaux.
- les normoblastes "anormaux", montrent la présence d'inclusions nucléaires contenant de l'hémoglobine.
- la fluorescence rouge, révélant la porphyrine, n'est retrouvée que dans les normoblastes, appartenant à la variété, dite anormale.
- la fluorescence rouge, est particulièrement intense, au niveau du noyau.

Les auteurs émettent l'hypothèse, que les noyaux cellulaires, appartenant à la lignée anormale, stockent probablement , de façon excessive, les porphyrines, pour les céder dans le plasma, au cours de la maturation cellulaire. Ils admettent que ce sont ces normoblastes anormaux, qui transportent l'anomalie, dite "inborn error of metabolism".

Il existe cependant des cas authentiques de forme congénitale de porphyrie, où la survie des globules rouges est normale (CANNIVET), avec un tableau hématologique normal.

9) Accumulation et Hypersécretion des Porphyrines

On assiste à une véritable inondation de l'organisme par les pigments pyrroliques, en particulier de l'uroporphyrines de type I.

Urines : elles sont classiquement de couleur rouge-porto, mais peuvent être beaucoup plus foncées, voire noires. Colorées dès l'émission, elles foncent progressivement sous l'effet de la lumière ou encore du chauffage. Examinées à la lumière de Wood, elles présentent la fluorescence rouge typique.

A l'analyse, on constate que c'est l'uroporphyrine de type isomérique I qui domine de loin. On retrouve cependant également des quantités parfois notables de l'isomère III. La coproporphyrine est en général relativement faible.

Par contre, il faut insister sur l'absence du porphobilinogène, ce fait étant à opposer à la présence constante de ce corps dans la porphyrie aiguë.

Autres Humeurs & Tissus : Ils contiennent une quantité importante d'uroporphyrines. C'est ainsi qu'on peut retrouver, cette substance dans le sérum sanguin, dans la bile, les matières fécales, un éventuel exsudat pleural ou ascitique, dans la rate, la moelle osseuse.

EVOLUTION

Elle s'étale sur plusieurs années, avec recrudescence estivale des lésions cutanées. La taux d'élimination urinaire d'uroporphyrines, tout en suivant les variations rencontrées dans toute affection chronique, (OTTOLENGHI - LODIGIANI), restent élevés durant toute la vie du malade, avec pic d'élimination au cours des poussées aiguës.

La guérison, a pu être observée, vers l'âge moyen de la vie, en particulier au cours d'une affection intercurrente.

Mais, le plus souvent, le trouble persiste indéfiniment, procédant par poussées, sans mettre directement en péril l'existence du sujet.

Des complications sérieuses peuvent survenir : retard de développement des extrémités - apparition d'un syndrome hémolytique grave - enfin complications cutanées surtout : tendance nécrotique et mutilante des lésions au niveau des mains (parfois mutilées de plusieurs doigts), du nez, des oreilles.

Si certains malades sont parvenus jusqu'à la vieillesse, la plupart d'entre eux présentent une fragilité particulière et meurent à un âge relativement jeune, le plus souvent de maladie intercurrente.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La maladie de GÜNTHER, ne s'accompagne d'aucune modification anatomique caractéristique.

L'autopsie de Petry, ne montre aucun caractère particulier, si ce n'est le dépot de porphyrines, sous forme de granules ou même de cristaux, dans les tissus, en particulier les os, qui peuvent présenter de ce fait, une coloration brunâtre, plus ou moins prononcée.

BOLGERT a, le premier, donné la description histologique des lésions bulleuses, après biopsie chez l'un de ses malades :

" Enorme hyperkératose se clivant parfois en plusieurs couches. Stratum
" granulosum assez épais. Le corps muqueux présente des crêtes interpapil-
" laires finement anastomosées, encerclant des petites logettes de tissu con-
" jonctif dermique, toutes centrées par un ou plusieurs capillaires. A noter
" un ou plusieurs foyers de spongiose résultant d'une microvésiculation inters-
" titielle. Existence de deux grosses bulles dont l'une est franchement dermo-
" épidermique ; le plafond constitué par l'épiderme, conserve encore quel-
" ques fragments de crêtes dermiques paraissant décapitées. Le plancher,
" purement dermique, présente un aspect spécial franché, villeux, pseudopla-
" centaire, correspondant sans aucun doute aux multiples crêtes papillaires
" décrites précédemment et dont l'épiderme parait s'être décollé. On retrou-

" ve, dans la lumière de la bulle, des petits fragments arrondis de tissu der-
" mique, sous forme d'ilôts représentant également la section des papilles
" dermiques. La seconde bulle présente des caractères analogues, mais elle
" est logée plus profondément dans le derme ... Plancher et faces latérales
" présentent le même aspect villeux et frangé et l'on retrouve encore, dans
" la lumière, des coupes de villosités conjonctives présentant toutes un ou
" plusieurs capillaires à endothélium turgescent. En dehors de ces villosités,
" il n'existe dans la lumière que quelques éléments et un très discret réseau
" de fibrine. Le plafond est le siège d'une vésiculation interstitielle aboutis-
" sant à la ségrégation des éléments épithéliaux les plus inférieurs vers la
" cavité de la bulle. Il s'agit d'un processus histologique très différent du
" pemphigus.

L'examen histologique des rates enlevées chirurgicalement, n'ont montré qu'une hyperplasie des follicules, avec congestion des sinus et un dépot important de pigments bruns dans la pulpe.

Quelques ponctions-biopsies du foie, ont montré une image histologique normale, avec présence de pigments ferrugineux et non ferrugineux dans les cellules de Kupffer et dans les cellules trabéculaires.

LA MALADIE DE GUNTHER EN PATHOLOGIE COMPAREE

La porphyrie a également été observée dans le règne animal et bien étudiée par CHARTON.

Les cas signalés intéressent surtout des bovins d'Afrique du Sud, qui présentent des lésions cutanées, de l'érythrodontie, une élimination d'urines rouges brunatres, ainsi qu'une coloration brun fondée de tous les os. RIMINGTON et Coll., retrouvent dans les urines, les cornes et le tissu osseux de ces animaux, des quantités importantes d'uroporphyrine I.

Il existe donc, chez certains animaux (les mêmes symptômes ont été signalés chez le porc, par CLARE et STEPHENS), une affection absolument superposable à la porphyrie congénitale humaine.

Cette déviation de la porphyrinogènèse, existe chez l'écureuil (Sciurus niger), de façon physiologique, avec urines riches en uroporphyrines de type I et squelette de couleur brune.

Cet exemple illustre, une fois de plus, l'extrême complexité des problèmes porphyriniques.

PROPHYLAXIE & TRAITEMENT

Les travaux de WALDENSTROEM, nous ont dotés de mesures prophylactiques de première importance.

Au cours des porphyries latentes, ou dans les phases de rémission des porphyries aiguës, certains médicaments d'usage courant, sont susceptibles de déclencher des crises graves. Les médicaments incriminés sont le sulfonal, le trional, le pyramidon, le sédormid, plusieurs barbituriques (véronal, gardénal) différents alcaloïdes, (quinine, cocaïne), les diurétiques mercuriels. La mesure prophylactique , la plus importante, est la proscription de ces médicaments, même à petites doses.

De plus, on assurera la protection du sujet contre la lumière solaire, par des vêtements appropriés, par le port de lunettes noires, destinées à éviter les lésions oculaires ; enfin, par l'usage de pommades protectrices.

On a préconisé un régime, pauvre en dérivés pyrroliques (chlorophylles, hémoglobine). Depuis les travaux de SHEMIN, qui ont montré que l'organisme synthétisait des porphyrines à partir du glycocolle et de l'acide acétique, ces restrictions alimentaires, n'ont plus de valeur.

La création d'un régime carencé en glycocolle, serait tentante ; malheureusement, elle est irréalisable : l'organisme fabrique ce mono-acide abondamment, indépendemment du régime.

Contre le fond de la maladie, des essais ont été tentés.

Pour des raisons expérimentales ou théoriques, diverses thérapeutiques, à base de calcium, de cuivre, de zinc, de différentes vitamines du groupe B (thiamine, riboflavine, vitamine PP, vitamine B 12), d'extrait hépatique, d'A. C. T. H. , de cortisone, ont été utilisées sans succès.

La splénectomie, surtout indiquée dans les cas où s'associait une anémie hémolytique, a donné des résultats assez variables. Si ALDRICH et MARVAL ont observé une diminution de la photosensibilisation et une légère baisse de l'élimination urinaire des porphyrines, ZUELZER et KAPLAN, NEUBERGER et GRAY, n'obtiennent qu'une amélioration transitoire.

Tout récemment, se basant sur la conception de SHEMIN, d'une origine commune des bases puriques et des porphyrines, et sur les expériences de TALMANN et Coll. ; BARIETY, GAJDOS et Coll., en 1960, ont utilisé l'acide adénosine-5-monophosphorique dans des cas de porphyrie aiguë, à forme abdominale et nerveuse. Le résultat fut remarquable, tant sur le plan clinique, que sur le syndrome biologique. Les auteurs supposent que cette action favorable est dûe à la reconstitution des réserves d'adénine triphosphorique (A. T. P.), qui ne peut être donné lui-même en nature, car les cellules lui sont imperméables.

Il n'existe, par contre, à notre connaissance, aucune publication de porphyrie du type congénital, traitée par l'A. M. P. Nous nous permettrons donc, de discuter de ce traitement, ainsi que de son efficacité à propos de notre observation personnelle, qui a bénéficié de cette thérapeutique.

OBSERVATION PERSONNELLE

L'enfant B. Anna, est la fille d'émigrés siciliens. Elle fut admise, le 25. 9. 1961, au Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier L. Pasteur de Colmar, en observation, à la suite d'une décision de l'Office d'Immigration, jugeant l'enfant inapte médicale au séjour en France.

B. A., est née le 21 août 1954 à Palerme (Sicile). Grossesse et accouchement ont été sans histoires. Son poids de naissance était de 3 200 gr. et son développement pondéral normal. Elle tint assise à 6 mois, perça ses premières dents à 7 mois, marcha seule à l'âge de 18 mois.

On ne note aucun antécédent pathologique digne d'être retenu. L'enfant a deux frères, âgés respectivement de 9 ans et de 2 ans, qui ne présentent aucune particularité.

Peu de temps après la naissance, les parents sont frappés par la coloration rouge particulière des urines de l'enfant. Cette coloration a persisté, de façon permanente, en s'intensifiant pendant les mois d'été.

Au cours de l'été 1956, à l'âge de 2 ans, apparaissent des lésions cutanées bulleuses, siègeant au niveau des parties découvertes.

L'enfant est hospitalisée à l'Ospedale dei Bambini à Palerme, en septembre 1956, époque de laquelle datent nos premiers documents précis. Le Professeur GERBASI, a bien voulu nous communiquer le résultat de ses observations :

" Admission, à la suite de l'apparition répétée de lésions cutanées siègeant
" au niveau des parties découvertes. Lésions bulleuses, qui, en quelques
" jours, se rompent et se recouvrent d'une croûte brunâtre, hématique ou
" purulente. Ces lésions présentent une nette recrudescence estivale, pé-
" riode durant laquelle on note également une coloration plus intense des uri-
" nes. Localisation prédominante au niveau des joues, de la face et des mains.
" On y note de nombreuses ulcérations, intéressant l'épiderme, le derme et,
" pour certains éléments, le tissu sous-cutané. Formes et dimensions sont
" variables (de quelques millimètres à 2 - 3 centimètres). De plus, on cons-
" tate l'existence de cicatrices, à bords nets, de coloration brun violacée.
" Les lèvres, les gencives, ainsi que les dents, présentent une intense cou-
" leur brune violette.
" L'abdomen, est déformé, globuleux ; la rate, de consistance parenchyma-
" teuse, déborde le rebord costal gauche de deux centimètres. Le foie, légè-
" rement hypertrophié, est de surface uniformément lisse, à bord antérieur
" tranchant.
" Le diagnostic probable de Porphyrie est envisagé ; nous le confirmons
" par la recherche de fluorescence au niveau des dents et dans les urines.

En août 1959, l'enfant est à nouveau hospitalisé à Palerme, pour les mêmes troubles cutanés. Depuis lors, il semble que les parents ne se soient plus guère inquiétés d'un traitement.

Au moment de l'admission à l'Hôpital de Colmar, on est en présence d'une enfant de 7 ans 1/2, d'un poids de 16 kg. 500 (- 7 kg.), pour une taille de 1 m. 12 (- 10 cm.), ce qui correspond aux poids / taille d'un enfant de 5 ans 1/2. L'hypotrophie peut être attribuée, du moins en partie, à des causes familiales : les parents sont en effet des Siciliens, de petite taille. L'état général est satisfaisant. Le développement psychique parait normal, mais l'enfant ne peut être testée, car elle ne parle que le dialecte sicilien. Il faut néanmoins retenir la facilité avec laquelle Anna a appris le français, durant son séjour au service.

EXAMEN CLINIQUE

On est frappé d'emblée par le contraste entre l'aspect normal de la peau, sur tout le corps, à l'exception des zônes exposées à la lumière. L'existence de cette photosensibilisation, associée à la coloration très particulière des urines, orientera rapidement le diagnostic qui sera confirmé, tant par l'examen clinique, que biologique.

Lésions cutanées (cf. pages 70 - 72)

Il existe une éruption bulleuse, localisée aux parties découvertes : visage, mains, avant-bras, tiers inférieur des cuisses, genoux, jambes et pieds. On voit nettement la trace des lanières des sandalettes, que l'enfant porte habituellement, sous forme de rubans de peau indemne.

Ces lésions affectent l'aspect de papulo-vésicules et de bulles, de tailles variables (I à 7 cm. de diamètre). Leur contenu est tantôt clair, tantôt purulent. Le centre s'ombilique au bout de quelques jours et se recouvre d'une croûte brunâtre adhérente, l'ensemble réalisant le tableau décrit par BAZIN, sous le nom d'hydroa vacciniforme ou estival.

Au niveau du nez et des doigts, on retrouve des lésions d'un type différent, correspondant à celles rapportées par GAY PRIETO, AZNA et LOPEZ (1948), sous le terme de Porphyrie Congénitale Mutilante. Elles se présentent sous forme d'ulcérations et de cicatrices chéloïdiennes, rétractiles, aboutissant à des mutilations d'aspect lupique, lépreux. Elles intéressent surtout les articulations inter-phalangiennes et les phalangettes : la peau y est luisante, tendue, sans élasticité.

On note des troubles trophiques des ongles (onychorrhexis, onychogryphose), ainsi que leur absence totale au niveau des 2° et 3° doigts de la main droite.

Les index et médius des deux mains, sont fixés dans une attitude de flexion forcée, difficilement réductible.

Les téguments ne sont pas sensibles aux excitations mécaniques. Il n'existe pas de signe de NICKOLSKY.

On retiendra le fait que la prise répétée de clichés au flash, semble avoir été à l'origine d'une poussée nette de lésions bulleuses typiques.

Toutes les parties découvertes sont, en outre, le siège d'une hyperpigmentation réalisant une peau grisâtre, rappelant l'aspect des téguments au cours d'une maladie d'Addison. Le reste du corps, habituellement recouvert par les habits, ne montre aucune particularité : la peau est fine, de pigmentation et de souplesse normales.

Au niveau du cuir chevelu, (cf. page 73)

on découvre, dans la région occipitale haute, deux zônes d'alopécie, grossièrement circulaires, de quatre à six centimètres de diamètre, incomplètement dénudées.

Il n'existe aucun signe de séborrhée, érysipèle, pelade ou teigne, pouvant fournir une étiologie à cette alopécie.

Anomalies dentaires (cf. page 71)

Les dents, ont un aspect très particulier : dents de lait et dents permanentes, sont le siège d'une pigmentation brune violacée, très intense.

Examinées à la lumière de Wood, elles présentent une fluorescence rouge caractéristique, intense.

Anomalies de la pilosité (cf. page 71)

Il existe, au niveau du visage (surtout) et des avant-bras, une hypertrichose manifeste : le duvet normal est remplacé par des poils noirs, longs et soyeux. Ceci est particulièrement net dans les zônes cutanées du front et des pommettes, réalisant l'aspect décrit par RIMINGTON, sous le nom de "Hairline". Pour cet auteur, il s'agirait là d'un nouvel exemple de finalisme de la nature : réaction de défense en vue de protéger les zônes exposées aux rayons lumineux nocifs.

Splénomégalie

On retrouve une hypertrophie splénique très importante (déjà signalée dans l'observation du Professeur GERBASI de 1956). La rate est lisse, ferme, non sensible. Elle déborde le rebord costal gauche de 12 cm.

On ne note pas d'adénopathies ; le foie est modérément hypertrophié.

Urines

Leur coloration spéciale, est retrouvée de façon permanente, avec des variations d'intensité peu importantes : urines rouges porto, tachant le linge, fonçant progressivement sous l'influence de la chaleur et de l'exposition à la lumière.

A chaque contrôle, elles ont montré une fluorescence typique, rouge intense, à la lumière de Wood.

Par ailleurs, le reste de l'examen clinique se révèle normal. Appareil cardio-vasculaire : tension artérielle 10/7 - bruits cardiaques normaux - absence de souffle - pas de troubles du rythme - L'électrocardiogramme est normal - la graphie thoracique montre un coeur de dimensions normales.

Les examens oculaires (fond d'oeil - acuité visuelle), pulmonaires, neurologiques (ainsi que l'électroencéphalogramme) ne montrent aucune particularité.

A aucun moment, l'enfant n'a présenté de symptomatologie abdominale douloureuse.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

(Laboratoire du Centre Hospitalier - COLMAR)

Sang

- Globules rouges 4 000 000
- Hémoglobine 78 %
- Globules blancs 7 600
- Polynucléaires neutrophiles 37 %
- Polynucléaires éosinophiles 4 %
- Polynucléaires basophiles I %
- Lymphocytes 57 %
- Monocytes I %
- Aspects des hématies : normaux - quelques globules rouges polychromatophiles
- Absence de normoblastes

- Réticulocytes 45 %
- Bilirubine totale 7 mgr. °/₀₀ - Bilirubine de type direct : ∅
- Résistance globulaire : 4 - 3 Na Cl °/₀₀

- La recherche d'hémoglobine anormale s'est révélée négative.
- Le taux de fer sérique est de 85 gammas %

L'anémie ne s'est jamais aggravée de façon importante, les chiffres les plus bas notés étant de 3 300 000 globules rouges par mm3, pour 65 % d'hémoglobine, le 14. 5. 62, alors que l'enfant est en pleine rechute après arrêt provisoire du traitement.

Son existence associée à la splénomégalie, la réticulocytose constamment supranormale (chiffre variant entre 35 °/°° et 80 °/°°), la bilirubinémie de type exclusivement indirecte, nous ont incités à pratiquer une détermination de la durée de vie moyenne des hématies.

Cet examen est réalisé au Service des Isotopes du Centre Anti-Cancéreux de Strasbourg (Prof. A. CHEVALLIER), par la méthode de marquage au chrome 51, selon la technique de GRAY et STERLING (1950). La courbe représentative de notre cas s'inscrit dans la bande physiologique.

Cet examen montre, malgré l'existence d'une splénomégalie et d'une discrète anémie, l'absence de tout état d'hyperhémolyse, confirmant les résultats obtenus par J. CANIVET et M. PELENARD - CONSIDERE, en 1958, dans deux cas de maladie de GÜNTHER.

Or chez certains malades, on a remarqué cependant la survenue d'une anémie à un moment plus ou moins tardif de l'évolution. Ainsi le célèbre malade Petry, est décédé avec une anémie progressive, qui finit par l'emporter. D'autres rapports plus tardifs (SATO et TAKALLSKI, de DE MARQUAL et PONS, de ZOELZER et KAPLAN, GRINSTEIN et WATSON, d'ASHBY, SCHMID, SCHWARTZ et WATSON) ont peu à peu imposé l'idée que l'association porphyrie congénitale et anémie hémolytique, n'était pas purement fortuite.

Depuis que l'on dispose de médications anti-infectieuses efficaces, donc jugulant les infections secondaires de ces malades, cette anémie progressive parait même être une des façons de mourir la moins rare.

Il faut en rapprocher l'effet observé dans plusieurs cas de splénectomie où l'on a assisté, non seulement à une amélioration de l'ané-

mie, mais également du trouble biochimique porphyrinique et des signes cliniques. L'action favorable de cette intervention, est probablement dûe au fait que l'hyperhémolyse est cause d'une hyperactivité médullaire compensatrice qui cède avec l'ablation de la rate.

Comment expliquer que dans la plupart des cas, la porphyrie congénitale ne s'accompagne pas de troubles hématologiques décelables? On admet que le trouble biochimique, tout en conduisant à l'élaboration d'une lignée de porphyrines anormales, ne modifie pas la capacité de formation des porphyrines physiologiques de la série III (donc l'hémoglobine), ni donc de l'érythropoïèse.

La découverte de WATSON, dans la moelle de sujets atteints de cette forme de porphyrie, de deux types de normocytes, apporte une confirmation à cette manière de voir.

Urines

- Albumine ∅
- Corps réducteurs ∅
- Sédiment : R. A. S.

- Examinées à la lumière de Wood : fluorescence rouge intense caractéristique.

Tests hépatiques

- Hanger ∅ - Hayem I,2 - Mac Lagan 5 U.n.
- Prothrombine 90 % - Temps de prothrombine normal

Glycémie I gr. °/°° - Urée 0,28 °/°°
Vitesse de sédimentation I0/22
Electrolytes sanguins normaux, en particulier potassium = 4,5 mEq
Electrophorèse : normal

Nous avons exploré, chez cette enfant, le métabolisme glucidique, étant donné la fréquence des perturbations de ce métabolisme, se traduisant par une augmentation significative du diabète chez les porphyriques :

I / L'épreuve d'hyperglycémie provoquée, selon la technique de Marcel LABBE, se révèle normale : (cf. page 74)

Flèche d'hyperglycémie de 0,50
Surface du triangle = 0,45

2 / Le test à l'insuline, a été pratiqué, à raison de 2/10° d'unité d'insuline ordinaire par kilo de poids, par voie sous-cutanée (cf. page 74)

A noter que l'enfant a présenté, au bout d'une heure, un taux de sucre sanguin à O,32 °/₀₀, accompagné de signes d'hypoglycémie, sous forme de sueurs profuses et léger état d'obnubilation.

Moelle

(Prof. FRUHLING - Institut d'Anatomie Pathologique - Strasbourg)

La ponction de moelle sternale, pratiquée le 15.10.61 a donné les résultats suivants : (présentés selon P. CHEVALLIER)

Pour 100 éléments de lignée blanche :

- Cellules réticulaires		0,5
- Myéloblastes		7
- Promyélocytes		I8
- Myélocytes	neutrophiles	I5
	éosinophiles	5
	basophiles	I
- Métamyélocytes		I7
- Polynucléaires	neutrophiles	I3,5
	éosinophiles	5
- Lymphoblastes		I
- Lymphocytes		I5
- Plasmocytes		I,5

Cellules de lignée rouge pour 100 éléments de lignée blanche :

- Proérythroblastes 4,5
- Erythroblastes basophiles 10
- Erythroblastes polychromatophiles 22,5
- Hématies nucléées 23,5

Mégacaryocytes en proportion normale.

Il s'agit donc d'une moelle polymorphe active, montrant une répartition normale des différentes lignées ; on observe une éosinophilie modérée.

Sur les frottis non colorés de la moelle osseuse, on voit au microscope à fluorescence, une fluorescence rouge intense de certains normoblastes et érythroblastes. (cf. page 78)

Squelette

L'étude du squelette osseux, ne montre pas d'anomalie importante. On peut retenir une légère ostéoporose des mains et des poignets ainsi qu'un discret épaississement de la diploée crânienne.

On retrouve la fluorescence caractéristique à la lumière de Wood, au niveau des dents et des arcades sourcillières.

Etude Biologique

Elle a été réalisée, tant pour les précisions concernant le diagnostic que pour l'étude de l'évolution sous traitement, par le Docteur A. GAJDOS, Directeur du Laboratoire de Biochimie de l'Hôtel Dieu à Paris.

Le dosage des porphyrines, effectué le 25. 10. 61, a donné les résultats suivants :

Urines : - Porphobilinogène : ∅
- Uroporphyrine : 6,81 mgr. °/₀₀ = 5,78 mgr. / 24 heures
- Coproporphyrine : 5,62 mgr. °/₀₀ = 4,78 mgr. / 24 heures

Selles : - Uroporphyrine : 0,174 mgr. / I gr. de matière fecale sèchée
- Coproporphyrine : 1,150 mgr. / I gr. de matière fecale sèchée
- Porphobilinogène: 0,054 mgr. / I gr. de matière fecale sèchée

Sérum : - Uroporphyrine : 0,020 mgr. / I00 cc. de sérum
- Coproporphyrine : 0,026 mgr. / I00 cc. de sérum
- Protoporphyrine : 0,009 mgr. / I00 cc. de sérum

Globules Rouges : - Uroporphyrine : ∅
- Coproporphyrine : 0,285 mgr. / I00 cc. d'hématies
- Protoporphyrine : 0,296 mgr. / I00 cc. d'hématies

La cristallisation des porphyrines urinaires a montré la grande prédominance de l'uroporphyrine I, (point de fusion du méthylester cristallisé 284°, par décarboxylation, coproporphyrine I avec point de fusion du méthylester cristallisé 249 - 250°) et de la coproporphyrine I (point de fusion du méthylester cristallisé 250 - 251°), ce qui est parfaitement d'accord avec les notions classiques concernant la porphyrie congénitale. (cf. p. 77)

Epreuve d'Incubation du Sang

Il a été procédé à une étude du sang de notre malade, par la méthode d'incubation avec le porphobilinogène. Il y a eu synthèse d'uroporphyrine, appartenant à l'isomère I, alors que le sang des sujets normaux ou le sang des sujets atteints d'une autre forme de porphyrie que la maladie de GUNTHER, synthétise, dans les mêmes conditions, l'isomère III.

Il s'agit là d'une donnée biochimique d'une grande importance, permettant d'affirmer le diagnostic de porphyrie congénitale.

TRAITEMENT

Nous avons entrepris un traitement exclusif par l'acide adénosine - 5 - monophosphorique ou A. M. P. , sous forme d'adényl.

La base théorique de ce traitement, était l'existence d' une double vie métabolique de l'acide δ aminolévulinique qui constitue, d'une part le précurseur des porphyrines et fournit, d'autre part, au moins un atome de carbone pour la biosynthèse des bases puriques, en particulier l'adénine. On peut donc envisager, au cours des porphyries, une carence en dérivés phosphorylés de l'adénine à la suite de la formation exagérée des porphyrines.

Ce traitement a été effectué de manière discontinue, tantôt par voie intra-musculaire, tantôt per os, tantôt par les deux voies. Enfin durant quelque temps, l'enfant est restée sans traitement.

Nous avons retenu, comme critères d'action, en fonction de la thérapeutique :

1 / les signes cliniques : l'évolution des symptômes que présentait notre malade, a été suivie à l'aide de documents photographiques. (cf. pages 70 - 73)

2 / les données biologiques : teneur en porphyrines du plasma, des érythrocytes, des matières fecales, ainsi que l'élimination urinaire, ont été reportées dans les graphiques (cf. pages 75)

L'étude plus détaillée de l'évolution, permet de distinguer plusieurs périodes.

Du 11. 1. 62 au 20. 2. 62

L'enfant reçoit deux injections quotidiennes par voie intra-musculaire de 50 mgr. chacune, d'adényl.

Cliniquement : nous constatons, après I5 jours de traitement, une amélioration des plus nettes :

- Diminution progressive, puis disparition des lésions cutanées bulleuses. Aucune lésion nouvelle ne réapparaîtra durant cette période.

- Régression sensible de l'hypertrichose.

- Dans les zônes d'alopécie, repousse vigoureuse de cheveux normaux.

- Régression importante de la splénomégalie : la rate ne déborde plus que de 4 à 5 cm.

Les 5, 7, et 9. 2. 62, nous effectuons des tests de sensibilité cutanée aux ultra-violets : exposition d'une surface cutanée de 3 cc., pendant des durées croissantes, de une à cinq minutes : aucune lésion n'apparait.

Biologiquement : diminution notable de l'élimination urinaire des uro- et coproporphyrines (cf. graphique - page 75)

Du 21. 2. 62 au 3. 4. 62

Durant cette période, l'enfant est de retour dans son foyer, sans traitement.
Nous la revoyons le I9. 3. 62 : cliniquement, l'amélioration persiste.
Du point de vue biologique, les chiffres d'élimination des porphyrines restent bas, nettement inférieurs à ceux enregistrés avant le traitement.

Du 3. 4. 62 au 5. 4. 62

Réhospitalisation, pour une durée de deux jours, à la suite de l'apparition de quelques rares éléments bulleux, au niveau des mains.
Il faut noter que le soleil a fait son apparition en Alsace, et que l'enfant est sans traitement depuis le 21. 2. 62
Paralèllement, nous trouvons une augmentation sensible des taux d'élimination urinaire des porphyrines. (cf. graphique - page 75)

Du 5.4.62 au 24.4.62

L'enfant est à nouveau rentrée à domicile.
Nous avons prescrit l'adényl sous forme de comprimés, à raison de 60 mgr. par jour. Il n'est malheureusement pas possible de se faire une opinion très précise, quant à l'efficacité de cette voie d'administration, les parents négligeants, n'ayant administré le médicament que de façon très irrégulière.

Du 24.4.62 au 19.5.62

Réhospitalisation pour rechute sévère.
Les lésions cutanées sont à nouveau nombreuses, particulièrement au niveau du nez, des mains et avant-bras. Le volume de la rate a sensiblement augmenté, depuis le dernier contrôle.
Biologiquement, nous retrouvons la même aggravation : élimination très augmentée des porphyrines urinaires.
Nous reprenons le traitement par l'adényl, en injections intra-musculaires, à la dose quotidienne de 100 mgr.
Nous constatons une amélioration clinique et biologique, tout aussi nette que lors du premier traitement. (cf. graphique page 75)

Du 19.5.62 au 10.8.62

L'enfant quitte le service le 19.5.62, pour rejoindre son domicile, où elle subit un traitement par l'A. M. P., à la dose quotidienne de 50 mgr. par voie intra-musculaire. Les analyses urinaires pratiquées les 6, 26 et 28 juin, montrent un taux d'uroporphyrines bas.
Cliniquement l'état reste des plus satisfaisants et ceci malgré le fait que l'enfant s'adonne, à longueur de journée, à des jeux de plein air, par temps ensoleillé.
A partir du 10.8.62, le traitement n'est poursuivi que de façon très irrégulière.

Du 1.10.62 au 31.12.62

Pour une rechute légère (réapparition d'un élément bulleux à la main droite et d'une plaque d'alopécie - accentuation de la pilosité) l'enfant est réhospitalisée le 1.10.62. La dose quotidienne d'A. M. P. est portée à 100 mgr./jour (per os). Le taux d'uroporphyrines qui atteignait déjà

3,4 mgr. augmente encore : il est de 7,2 mgr. le 9.10.62.

Entre temps, l'enfant avait été placée dans un Aérium de la région de Colmar, pour la soumettre à un traitement rigoureusement contrôlé.

Pendant 6 jours, 200 mgr. d'A. M. P. sont injectés quotidiennement. Le 9.10.62, l'enfant présente une angine fébrile, à laquelle nous attribuons la forte poussée de porphyrinurie observée à cette date. A ce moment, les injections d'A. M. P. sont arrêtées pendant quatre jours et remplacées par la pénicilline G.

Le traitement par l'A. M. P. est repris le 14 octobre, à la dose quotidienne de 300 mgr. (dont 100 mgr. par voie intra-musculaire et 200 mgr. per os). Cette dose élevée, est parfaitement supportée et le taux d'élimination de l'uroporphyrine diminue rapidement : 3,5 mgr. le 16.11.62, 1,8 mgr. le 23.11.62 et I,3 mgr. le 8.12.62

Parallèlement, l'amélioration clinique est manifeste :

- le teint basané de la face et des mains a rétrocédé
- la pilosité de la face a diminué
- l'alopécie est en régression nette

Depuis le 19 décembre, la dose quotidienne d'A. M. P. est diminuée à 80 mgr. par jour (per os). L'état clinique reste excellent, mais l'uroporphyrinurie remonte : 3,6 mgr. le 27.12.62 - 4,14 mgr. le I.I.63.

CONCLUSION

Nous avons eu l'occasion d'observer, chez une petite fille de 7 ans, une forme congénitale de porphyrie, encore appelée maladie de GÜNTHER.

Cette affection rentre dans le cadre de la porphyrie idiopathique, qui peut se définir comme une maladie dysmétabolique, par "inborn error of metabolism". La classification adoptée, par la majorité des auteurs, est habituellement clinique et distingue :

- la porphyrie aiguë
- la porphyrie cutanée tardive
- la porphyrie congénitale ou maladie de GÜNTHER

S'agit-il, dans les cas de porphyrie cutanée tardive et de porphyrie congénitale, d'affections vraiment différentes, déjà reconnaissables par la seule observation clinique ?

L'âge parait être un critère bien fragile, les lésions cutanées sont les mêmes et obéissent aux mêmes conditions d'apparition.

Aussi, l'effort s'est-il porté sur les données biochimiques et l'on a abouti aux conclusions suivantes :

- Dans la maladie de GÜNTHER, les urines renferment uniquement l'isomère I de l'uroporphyrine, et jamais de porphobilinogène.

- Dans la porphyrie cutanée de l'adulte, c'est l'uroporphyrine de WALDENSTROEM, qui est éliminée. Longtemps confondue comme l'isomère III, cette uroporphyrine est en réalité un mélange des deux isomères : I et III, avec, le plus souvent, mais pas toujours, prédominance du type I. Le porphobilinogène fait le plus souvent défaut.

En réalité, les observations biochimiques contradictoires sont beaucoup trop nombreuses pour confirmer les règles. De sorte que, de

plus en plus, se confirme, par les recherches modernes, la théorie uniciste de la porphyrie idiopathique, qui est à considérer comme une maladie familiale congénitale pouvant se présenter, pour des raisons qui échappent encore, sous divers aspects cliniques et biochimiques. Mieux qu'une autre, cette conception permet de comprendre comment, dans une même famille étudiée par DEAN et BARNES, sur 236 membres, appartenant à cinq générations, I7 ont présenté une forme cutanée pure et I5 une forme mixte.

La forme congénitale est une affection rarissime. On ne dénombre, à l'heure actuelle, qu'une dizaine de maladie en évolution.

En dépit de son caractère exceptionnel, elle a vivement attiré les chercheurs. Son importance vient du fait que très rapidement on l'a mise en rapport avec un trouble biochimique de l'hémopoïèse.

Au cours de ces toutes dernières années, et grâce à l'emploi de la méthode des isotopes, il a été possible de préciser les différentes étapes de la biosynthèse de l'hème. C'est la porphyrie congénitale qui a été utilisée comme matériel d'étude, au cours d'une partie de ces recherches.

Il a été reconnu que la porphyrie congénitale est liée à un trouble de la biosynthèse de l'hême, d'où son nom de porphyria erythropoiética, donné par WATSON.

On admet, à l'heure actuelle, que le processus pathologique réside dans une déviation de la synthèse de l'hême. Cette dernière se réalise à partir de deux corps simples, le glycocolle et un composé tétra carboné de l'acide acétique, dont la combinaison aboutit à l'acide aminolévulinique, deux molécules de cet acide réalisant un composé monopyrrolique : le porphobilinogène. La cyclisation de quatre molécules de ce dernier, forme une porphyrine. Il y a incorporation de fer, aboutissant à l'hême, puis engagement dans une combinaison avec la globine, aboutissant à l'hémoglobine. Au cours de ce processus normal, la porphyrine formée est du type isomérique III. On ne connaît d'ailleurs pas, dans tout le règne animal, d'hémoglobine, ayant un groupement prosthétique d'une autre isomérie.

Dans la porphyrie congénitale, la biosynthèse de l'hême est déviée, de telle sorte, qu'à côté de la porphyrine III, normalement élaborée, il se forme aussi des quantités notables de porphyrine du type isomérique I, non utilisables par l'organisme, pour la formation du pigment sanguin. Les porphyrines, de type I, s'accumulent dans tout l'organisme, en particulier dans les os, et sont éliminées par les matières fécales et l'urine.

CONCLUSION GENERALE

Notre observation personnelle appartient indiscutablement à la forme congénitale des porphyries.

Elle réunit en effet toute la symptomatologie clinique habituelle décrite : le début précoce, les lésions cutanées bulleuses par photosensibilisation, l'hypertrichose (avec existence de la "hairline" décrite par RIMINGTON), l'érythrodontie, la splénomégalie, les lésions mutilantes au niveau du nez et des doigts.

Les données de laboratoire confirment l'aspect clinique en apportant des arguments décisifs :

I / L'élimination urinaire dominante d'uroporphyrine de type isomérique I. Ce corps se retrouve également dans les selles, le plasma, les érythrocytes, la moelle.
L'uroporphyrine de type I a été caractérisée tant par la détermination du point de fusion de son méthylesther cristallisé, que par l'aspect microscopique des cristaux urinaires.

2 / L'épreuve d'incubation du sang de notre malade avec du porphobilinogène apporte une preuve complémentaire, en montrant la synthèse d'uroporphyrine de type I.

3 / L'examen microscopique, à fluorescence des frottis non colorés de la moelle, montre une fluorescence rouge intense des normoblastes et érythroblastes. Ce fait apporte un argument de certitude de plus pour pouvoir affirmer le diagnostic de maladie de GÜNTHER.

Nous avons également étudié, chez notre malade, le métabolisme glucidique. Ce dernier est souvent perturbé chez les porphyriniques, avec une fréquence significativement augmentée du diabète. De cette exploration, nous retiendrons deux faits:

- le retour lent à la normale des valeurs de la glycémie
- la survenue, au cours du test à l'insuline, de signes d'hypoglycémie, sous forme de sueurs profuses et léger état d'obnubilation, avec des taux de glycémie très bas (0,32 °/°°)

Ces faits peuvent faire suspecter quelques troubles discrets de la glycorégulation.

L'intérêt majeur de notre observation, réside cependant dans l'essai thérapeutique par l'A. M. P. L'influence de ce traitement semble être probante, mais appelle quelques commentaires :

I / Du point de vue pratique, il faut retenir la parfaite tolérance générale du produit, même à doses élevées. On a en effet signalé des lésions rénales chez les rats traités par de hautes doses d'A. M. P. A aucun moment le contrôle des urines (albumine + cytologie), n'a montré d'anomalie. Nous signalons cependant une tolérance locale parfois imparfaite (sous forme de douleurs aux points d'injection), mais jamais de nature à entraîner un arrêt du traitement par cette voie.

2 / L'évolution des signes cliniques montre une amélioration spectaculaire sous l'effet du traitement, ainsi que le démontre l'étude comparative des documents photographiques avant et après traitement.

3 / Les résultats biologiques montrent une évolution identique. Les courbes d'élimination montrent, à deux reprises, des taux bas en l'absence de traitement ; mais ceci est en accord avec la notion d'évolutivité et de rémission au cours d'une affection clinique, comme la maladie de GÜNTHER.

4/ Il ressort également de l'observation de cette malade, portant sur un an, que l'efficacité de la thérapeutique dépend du mode d'administration. Ainsi, nous avons observé une rechute surtout biologique, chaque fois que le médicament a été administré par voie buccale.

5/ La rechute, autant clinique que biologique, à l'arrêt du traitement, est une preuve de plus quant à l'efficacité de la thérapeutique.

VU
STRASBOURG, le

LE PRESIDENT de THESE

VU
STRASBOURG, le

LE DOYEN de la FACULTE de MEDECINE

VU et PERMIS d'IMPRIMER
STRASBOURG, le

LE RECTEUR de l'ACADEMIE
PRESIDENT DU CONSEIL de l'UNIVERSITE

(I)

Avant Traitement

A noter :

les lésions bulleuses au niveau du nez, des mains, des cuisses et genoux

(II)

Après Traitement

On remarquera l'aspect normal des téguments, ainsi que l'absence de toute lésion bulleuse.

(III)

(I V)

(III) - (I V)

A noter :

- la lésion cicatricielle au niveau du nez
- la pilosité très développée
- l'érythrodontie

(V)

Après Traitement

(VI)

- Lésions bulleuses des mains à différents stades :
  bulle - cicatrice hématique
- Lésions trophiques des doigts et des ongles
- Flexion forcée irréductible des index et médius
  des deux mains

(VII)

Après Traitement

Persistance des lésions trophiques
Disparition de la pigmentation
Aucun élément bulleux n'est visible

(VIII)
Alopécie avant Traitement

(IX)
Alopécie après Traitement

	Urines en mg/l		Matières fécales en mg/1gr. (matières séchées)			Gl. rouges en mg/100cc		Plasma sanguin en mg/100cc		
	Urop.	CoproP.	Urop.	Coprop.	Protop.	Coprop.	Protop.	Urop.	Coprop.	Protop.
Avant traitement.	7,40	3,80	0,174	1,155	0,054	0,285	0,296	0,020	0,026	0,009
Après traitement.	2,00	2,40	0,051	0,727	0,022	-	-	0,007	-	-
Rechute en l'absence de trait.	7,30	-	0,056	0,800	0,025	0,248	0,204	0,062	0,085	0,018

Dosage des Porphyrines dans les urines, les matières fécales, les érythrocytes, le plasma sanguin.
Variations en relation avec le traitement par l'A M P.

Microphotographie de l'Esther Méthylique de l'Uroporphyrine
du type I isolé dans les Urines de notre Malade

Microphotographie de l'Esther Méthylique de la Coproporphyrine
du type I isolé dans les Urines de notre Malade

Frottis non coloré de la moelle

Photo prise au microscope à fluorescence, montrant à côté des éléments normaux, la fluorescence rouge intense, caractéristique de la présence de porphyrines, au niveau de certains normoblastes et érythroblastes.

BIBLIOGRAPHIE

I. - ALDRICH (R. A), HAWKINSON (V), GRISTEIN (M), WATSON (C. J) (1951) Photosensitive or congenital porphyria with hemolytic anemia. Clinical and fundamental studies before and after splenectomy.
in Blood, août, n° 8, p. 685

2. - ALDRICH (R. A) (I955)
Pediatric implication of recent research in porphyrin metabolism.
in Journal Lancet, Minneapolis, 75, n° 10, p. 433

3. - ASHBY (M. T.) (I924)
A case of hemato-porphyria congenita
in British Med. Journ., 2, p. 803

4. - BAXTER (B) (I958)
Erythropoïetic (congenital) porphyria in a Bantu girl
in Central African Journ. of Med., n° 4, p. I48

5. - BECKER (J) et ESSER (H) (I955)
Zur Klinik der Porphyrie.
in Deutsche Zeitschft. für Nervenheilkunde, Berlin, I73, p. 359 (4. Heft)

6. - BEERMANN (H) et PASTRAS (E) (I958)
The Porphyrias : A discussion of some current concepts.
in Am. Jour. Med. Sc., Philadelphie, 235, n° 4, p. 47I

7. - BENARD (H. D), GAJDOS (A) et GAJDOS-TOROK (M. T) (I958)
Porphyries - Etude clinique et biologique
ed. I95 p., J. B. Baillière & Fils, Paris

8. - BENARD (D. H), GAJDOS (A) (I955)
Porphyrie congénitale
in E. M. C. - Glandes Endocrines Mal. Nutr. I I
10 534 C10 7, p. 3

9. - BETERVIDE (J. J.), SEANE (M.) et Coll. (I954)
Porphyrie cutanée familiale de Gunther de type tardif
in Prensa Med. Argent. , 4I, n° 47, p. 336I

10. - BERGER (H) et GOLDBERG (A) (I955)
La Coproporphyrie Héréditaire
in British Med. J. , n° 4 931, p. 85

11. - BERRENS (L.) (I96I)
Research in porphyria excretion in 2 patients with congenital porphyria
in Neederlands Tijdschrift voor Genees Kunde, Amsterdam 105, p. I 527

12. - BISOGNO (E. M.) et ROCCA, ROSETTI (S) (I960)
La milza nella porfiria congenitata (studeo istologico)
in Rassegna Medica Sarda, Cagliani, 62, n° 6, p. 92I

I3. - BOLGERT (M), LE SOURD (M), CANIVET (J) et HABIB (G) (I95I)
Porphyrie Congénitale à révélation tardive
in B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris, nov. , n° 31-32, p. I 339

14. - BOLGERT (M), CANIVET (J) et LE SOURD (M) (I952)
Trois cas de porphyrie cutanée congénitale (Mal. de Günther) dans la même fratrie.
in Bull. Soc. Franç. Dermato. , mai, n° 3, p. 233

15. - BRUGSCH (J) (I959)
Porphyrine - Bedeutung - Stoffwechsel - Untersuchungsverfahren
Leipzig , VIII , p. 35

16. - CANIVET (J), et PELNARD - CONSIDERE(M) (I958)
Etude de l'hémolyse dans 2 cas de porphyrie congénitale
in Rev. Franç. d'Et. Clin. & Biol. , 3, n° 1, p. 27

17.- CANIVET (J) et RIMINGTON (C) (I953)
A chromatographic study of uroporphyrins from cases of cutaneous acute and congenital porphyria
in Bioch. Journ. , London, 55, n° 5, p. 867

I8. - CAPUSAN (I) et ILEA (V) (I959)
La Porphyrie cutanéo-nerveuse congénitale (article roumain)
in Pediatria, Bucuresti, 8, n° 2, p. I65

I9. - CARUSO (P) et PREVETTI (A) (I960)
Contribution à l'étude de la porphyrie érythropoïétique.
A propos de deux cas présentant une anémie hémolytique, une splénomégalie et une insuffisance cortico-surrénalienne.
in Minerva Ped., I2, n° 9, p. 250.

20. - CARUSO (P), VENTURA (S) et ARESU (G) (I959)
La porphyrie érythropoïétique - L'orientation de l'érythropoïèse.
in Haematologica, Pavia, 44, n° I2, p. IO65

21. - CHARTON (W) (I953)
in Revue Path. Gen. Com.p., 53, p. 772

22. - CHAUDHURI (A) et Coll. (I959)
Congenital porphyria in siblings (with a brief review of congenital and hereditary porphyrias).
in Indian Journal of Pediatrics, Calcutta, 25, n° I23, p. I57

23. - CHU (T. C.) et CHU (E. J.) (I962)
Porphyrins from congenitaly porphyric (pink - tooth) cattle
in Bioch. Journ., London, 83, p. 3I8

24. - CORDIER (G), CANIVET (J) et BARBIER (I960)
Splénectomie dans 3 cas de porphyrie congénitale.
in Mém. Acad. Chir., 86, n° I8 - 20, p. 554

25. - DEAN (G) et BARNES (H. D.) (I955)
L'Hérédité dans la coproporphyrine
in British Med. J., n° 4 93I, p. 89

26. - DEAN (G) et BARNES (H. D) (I959)
Porphyria in Sweden an South Africa
in South African Medical Journ., Cap Town, 33, n°I2, p. 246

27. - DE MARVAL (P) et PONS (C) (I934)
Concomitancia entre porfirnuria congenital e ictericia hemolytica Esplenectomia
in Arch. Argent. Pediatr., 5, p. 220

28. - DEMEULENAERE (L.) (I957)
Porfyrines, porfyrie en porfyrinurie
in Belfisch Tijdschrift foor Geneeskunde, Louvain I3, n° 4, p. I69

29. - DEROT (M), CANIVET (J) et FALLOT (P) (I95I)
Porphyrie congénitale (Maladie de Günther)
in B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 67, n° 3I-32, p. I 346

30. - DUNSKY (F), FREEMAN (S) et GIBSON (S) (I947)
Porphyrie et porphyrinurie : c. r. d'un cas ; revue du métabolisme de la porphyrie suivie d'une étude de la porphyrie congénitale.
in Am. J. Dis. Child., 74, n° 3, p. 305

31. - DUTHILL (J), VAN BOCKSTAELE (P) et EMOND (J) (I956)
Un cas de porphyrie congénitale.
in Bull. Soc. Franç. Dermat., n° 5, 63, p. 497

32. - EBAUGH (F. G), EMERSON (C. D) (I953)
The use of radioactive chromium 5I as a erythrocyte tagging agent for the determination of red cell survival in vivo.
in Journ. Clin. Invest., 32, p. I 260

33. - FINDLAY (G. H.) et BARNES (H. D) (I950)
Congenital porphyria, hydroa aestivale and hypertrichosis in a South African Bantu
in Lancet, London, n° 6 643, p. 846

34. - GAJDOS (A) et GAJDOS - TOROK (M) (I962)
Traitement des porphyries humaines et expérimentales par l'acide adénosine-5-monophosphorique.
in Thérapie, Paris, I7, n° 2 p. 233

35. - GAJDOS (A), GAJDOS-TOROK (M) et DANIELI (G) (I96I)
Traitement du saturnisme expérimental du lapin par l'acide adénosine-5-monophosphorique. Action sur les troubles métaboliques des porphyrines et sur l'anémie.
in Rev. Franç. d'Et. Clin. & Biol. 6, n° 9, p. 888

36. - GAJDOS (A) et GAJDOS - TOROK (M) (I96I)
The therapeutic effect of adenosin-5-monophosphoric acid in porphyria.
in Lancet, London 22, p. I75

37. - GAJDOS (A), MERCIER (H) et PLANCHON (P) (I96I)
Trois cas de porphyrie idiopathique traités par l'acide adénosine-5-monophosphorique
in La Presse Médicale 69, n° 53, p. 2 43I

38. - GAJDOS (A) et GAJDOS - TOROK (M) (I96I)
Etude de l'action de l'adénosine et de l'acide adénosine-5-monophosphosphorique sur la porphyrie expérimentale du rat blanc et sur la biosynthèse in vitro des porphyrines
in C. R. Soc. Biol. t. I55, p. 446

39. - GOLDSTEIN (N. P.) & all. (I957)
Blindness of cerebral origin in porphyria : report of a case
in Proceedings of the Straff Meetings of the Mayo Clinic, Rechester, 32, n° 4, p. 82

40. - GÜNTHER (H) (I920) (I9I2)
in Deutsch. Arch. Klin. Medizin., I34, 1920, p. 257
in Deutsch. Arch. Klin. Medizin., I05, I9I2, p. 89

41. - GÜNTHER (H) (I922)
in Ergeb. Allg. Path., 2O, p. 608

42. - GRAY (C. H), NEUBERGER (A) et SNEATH (P. H. A.) (I950)
Studies in congenital porphyria. Incorporation of N I5 in the stercobilin in the normal and in the porphyric
in Bioch. J., 47, p. 87

43. - GRAY (C. H.), MUIR (H) et NEUBERGER (A) (1950)
Studies in congenital porphyria. The incorporation of N 15 into the haem and glycine of haemoglobin.
in Bioch. J., 47, p. 542

44. - GRAY (C. H), et NEUBERGER (A) (I950)
Studies in congenital porphyria. Incorporation of N 15 into coproporphyrin, uroporphyrin and hippuric acid.
in Bioch. J., 47, p. 8I

45. - GRAY (C. H) et NEUBERGER (A) (I952)
Effect of splenectomy in a case of congenital porphyria
in Lancet, n° 6 7I6, p. 85I

46. - GRINSTEIN (M) & all. (I95I)
La porphyrie congénitale associée à l'anémie hémolytique. Etudes isotopiques sur le métabolisme de la porphyrie et de l'hémoglobine.
in Blood, 6, n° 8, p. 699

47. - GUIMARES (N. A) et coll. (I957)
Porphyrie érythropoïétique
in Hospital, 5I, n° 1, p. 33

48. - HAEGER (B) (I958)
Urinary delta aminolaevulinic acid and porphobilinogen in differents types of porphyria
in Lancet, 2, n° 7 O47, p. 606

49. - HERNANDO (T) (I938)
in Biol. Méd., 28, p. 293

50. - HIJMANNS VAN DE BERGH (A. A) (I927)
in Nederl. Mschrift Geneeskunde, I5, p. 3O7

5I. - JORIS (E) (I956)
Forme pseudoocclusive de la porphyrie congénitale
in Acta Chirurg. Belgica, 55, n° 8, p. 744

52. - KARK (R. M) (I955)
Clinical aspects of the major porphyrinopaties
in Med. Clinics of North America, I, p. 11

53. - KENSCH (J. E), LANGLEY (F. A) et WILKINSON (J. P) (I953)
Biochemical and pathological studies of congenital porphyria
in Quart. J. of. Med., 22, n° 87, p. 285

54. - KENSCH (J. E.) et PAPASTAMATIO (C. S) (I952)
A study of congenital porphyria
in Bioch. J., 5I, n° 5, p. 4I

55. - KOSENOW (W) et TREIBS (A) (I953)
Licht überempfindlichkeit und porphyrinämie
in Zeitschr. f. Kinderheilkunde, 73, Band I, p. 82

56. - MACKAY (L) et GARROD (A. E) (I926)
A further contribution of the study of congenital porphyria
in Quart. J. of Med., I9, p. 357

57. - MAGNUS (I. A) et all. (I96I)
Erythropoïtic protoporphyria. A new porphyria syndrom with solar urticaria due tu protoporphyrinaemia
in Lancet, n° 7 200, p. 448

58. - MAINERI (P. A) (I93I)
in Dermosifilogr., 6, p. 389

59. - MAY (E) et Coll. (I948)
Porphyrie familiale
in B. M. Soc. Méd. Hop. Paris, 64, p. 340

60. - NESTEL (B. L) (I958)
Bovine congenital porphyria (pink - tooth), with a note on five cases observed in Jamaïca
in Cornell Veterinarian, 48, n° 4, p. 430

61. - OTTOLENGHI - LODIGIANI (F) (I95I)
Les porphyrines et leur métabolisme dans la porphyrie congénitale
in Giorn. Ital. Derm., 92, n° 2, p. 77

62. - OTTOLENGHI - LODIGIANI (F) (I954)
Etudes sur la porphyrie congénitale
in Giorn. Ital. Derm., 95, n° 5, p. 450

63. - OTTOLENGHI - LODIGIANI (F) (I957)
La porphyrinurie et la diurèse dans la période d'état et au cours des poussées de la porphyrie congénitale.
in Giorn. Ital. Derm., 92, n° 6, p. 6OI

64. - PANCONISI (E) (I959)
Congenital porphyria and late cutaneous porphyria.
in Rassegna di Derm. e di Sifilographia, Parma, I2, p. I

65. - PETTIT (J. H. S) et ANDERSON (F. G) (I953)
Porphyrie familiale chronique associée à des troubles des os longs
in Brit. J. Derm., 65, n° 10, p. 356

66. - POZZAN (M) (I953)
Porfiria congenita con iperemolisi (contributo clinico)
in Acta Paediat. Latina, 6, n° 6, p. 995

67. - RIMINGTON (C) (I959)
Congenital porphyria in animals
in Proceedings of the Royal Soc. of Med., London, 52, p. 963

68. - SATO (A) et TOKAHASCHII (H) (I926)
Congenital hematoporphyrinuria
in Amér. J. Dis. Child., 32, p. 325

69. - SCHMID (R), SCHWARTZ (S) et WATSON (C. J) (I954)
Porphyrin content of bone marrow and liver in the various forms of porphyria.
in Arch. of. Intern. Med., Chicago, 83, n° 2, p. I67

7O. - SCHMID (R), SCHWARTS (S) et WATSON (C. J.) (I953)
Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Porphyrien.
in Acta Hematol., Basel, IO, n° 3, p. I50

7I. - SCHMID (R), SCHWARTZ (S) et SUNDBERG (R. D) (I955)
ErythroPoïétic (congenital) porphyria. A rare abnormality of the normoblasts
in Blood, I0, n° 5, p. 4I6

72. - SCHWARTZ (S), TINE et CAREDU (I959)
Anomalie della porfirinogenesi nella anemia di Cooley
in Pediatria Internazion., Roma, 9, n° 3, p. 367

73. - SHEMIN (D) et RITTENBERG (D) (I946)
in Journ. Biol. Chem., I66, p. 62I

74. - SCOLARI (E. G) (I954)
Porfirinogenesi e porfirie
in Minerva Derm., Torino, 29, n° 5, p. I89

75. - SOLOMON (H. M) (I96I)
The pharmacology of hematoporphyrin photo-sensitivity
in Journ. of Pharmacol. and Experim. Therapeutics, Baltimore I34, p. 25I.

76. - STICH (W) (I958)
Porphyries congénitales et héréditaires
in Problèmes Actuels de Pédiatrie, Basel, III, p. I39

77. - STICH (W) (I958)
Porphyrie congénitale, une anémie érythropathique hémolytique
in Schweiz. Med. Wochschft., 88, n° 41, p. I OI2

78. - STICH (W) (I959)
Humane und experimentelle Porphyrinkrankheiten
in Münch. Med. Wochschft., I0I, n° 12, p. 5I4

79. - STICH (W) (I959)
Neue Ergegnisse über Porphyrinstoffwechsel u. Porphyrinkrankheit.
in Klin. Wochenschft., Berlin, 37, n° 13, p. 68I

80. - SUNDERMANN (F. W) et SUNDERMANN (I955)
Pratictal considerations of diseases of porphyria metabolism. Porphyria and porphyrinuria.
in Am. J. of Clin. Pathol. , Baltimore, 25, n° II, p. I 23I

81. - TEODORESCO (St.), BADANOIU (A), ATANASIU (M) et BALTA (E)(1960)
Quelques remarques à propos d'un cas de porphyrie congénitale mutilante.
in Bull. Soc. Derm. & Syphilogr. , Paris, 67, n° 2, p. 266

82. - TOBA (M. G.) (I959)
Hydroa vacciniforme de Bazin
in Dermatologia, 3, n° 4, p. 3I7

83. - TOWNSEND - COLES (W. F) et BARNES (H. D) (I957)
Porphyrie érythropoïétique (congénitale).
in Lancet, London, 273, n° 6 989, p. 27I

84. - TRAEGER (J) et FRANCOIS (B) (I957)
Les Porphyries
in "La Vie Médicale", 38, n° 8, p. I 053

85. - TURNER (W. J) et OBERMAYER (M. E) (I938)
in Arch. Dermat. , 37, p. 549

86. - VANNOTI (A) (I954)
Porphyrins
Edit. Hilger & Watts, London

87. - VARADI (S) (I958)
Hematological aspects in a case of erythropoïetic porphyria.
in Brit. J. of Haemat. , Oxford, 4, n° 3, p. 270

88. - VENTURA (S), CARUSO (P), ARESU (G) (I959)
La Porphyrie érythropoïétique. Le metabolisme porphyrinique.
in Haematologica, 44, n° II, p. 993

89. - VIGLIOGLIA (P. A) et LINARES (R. O) (I958)
Porphyrie mutilante - Une nouvelle observation.
in Prensa Argentina, 45, n° 47, p. 3 67I

90. - VOGULKINA (T. E.) (1960)
A rare case of congenital hematoporphyrinuria in a 8 years old girl
in Pediatriia, Moskva, p. 71

91. - WALDENSTROEM (J) (1937)
in Acta Méd. Scandin., suppl. 82

92. - WALDENSTROEM (J) (1939)
in Acta Psychiatrica, 14, p. 375

93. - WATSON (C. J.) (1960)
The problem of porphyria - some facts and questions
in New England Journ. of Med., 263, n° 24, p. I 205

94. - WATSON (C. J.) (1959)
Some studies of the comparative biology of human and bovine erythropoïetic porphyria.
A. M. A. Arch. of Intern. Med., Chicago, 103, p. 436

95. - WATSON (C. J.) (1954)
Porphyria
in Advances in Inter. Med., Chicago, vol. VI
Dock & Sapper, Edit.

96. - WEREMOWICZ (J) (1954)
Porphyrie congenitale
in Polski Tygodnik Lekarski, Warszawa, n° 18-19, p. 550

97. - WITH (T. K.) (1959)
Porphyrins ans Porphyria with particular reference to photogenic eruption.
in Acta Dermato-Venerologica, Stockholm, 39, p. I68

Gesamtherstellung: Paul Jllg, Photo-Offsetdruck, Stuttgart, Olgastraße 66